

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Kewitz)

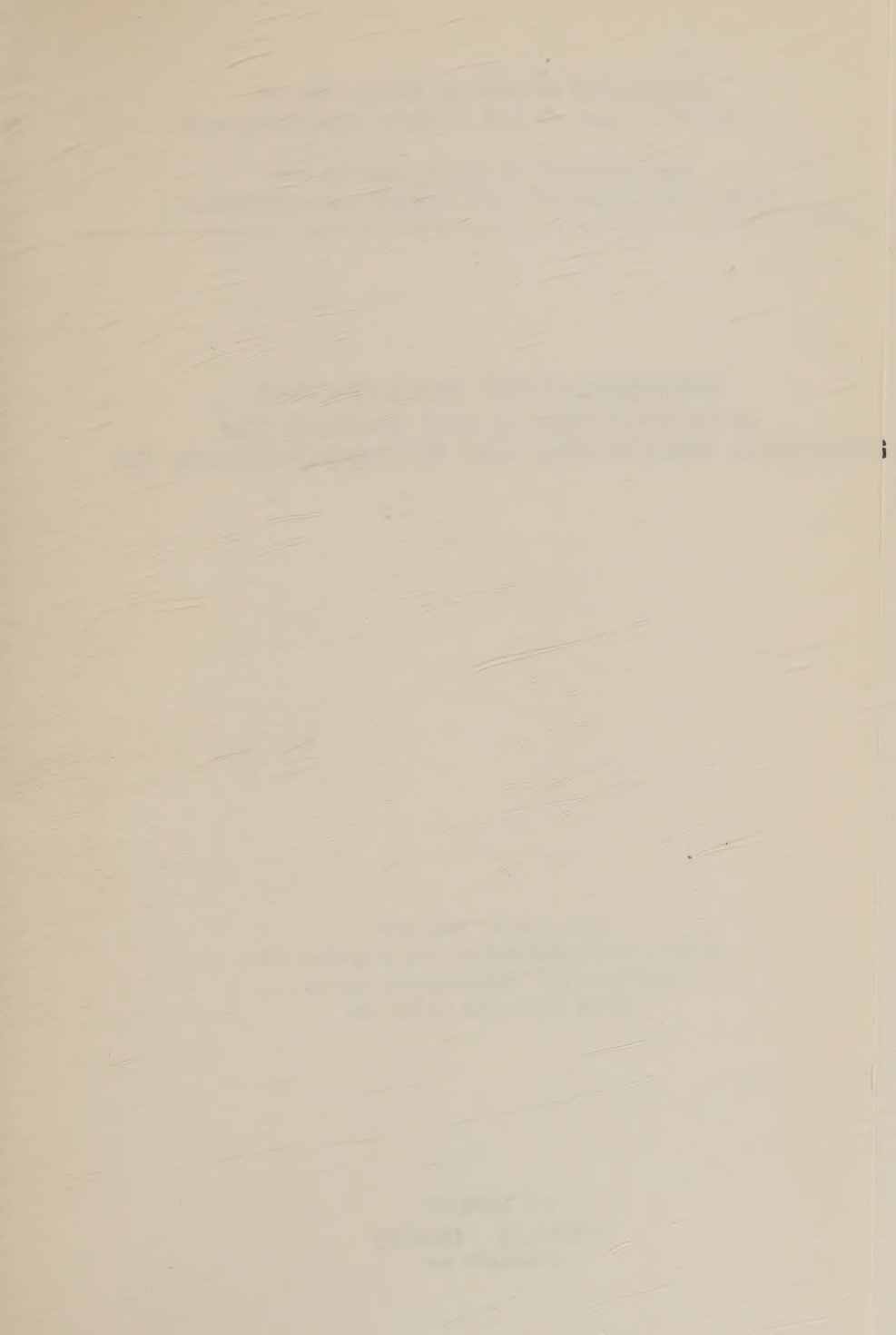
und aus dem Institut für Anaesthesiologie
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. U. Henneberg)

**PRÄOPERATIVE DIGITALISIERUNG
MIT DIGOXIN UND β - ACETYLDIGOXIN
BEI STANDARDISIRTER UND ARBITRÄRER DOSIERUNG**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
BERND CLAREN
aus Mannheim

1977



Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Kewitz)

und aus dem Institut für Anaesthesiologie
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. U. Henneberg)

**PRÄOPERATIVE DIGITALISIERUNG
MIT DIGOXIN UND β - ACETYLDIGOXIN
BEI STANDARDISIERTER UND ARBITRÄRER DOSIERUNG**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
BERND CLAREN
aus Mannheim

Referent: Prof. Dr. Rietbrock
Korreferent: Prof. Dr. Schnieders



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 26.10.1977

Inhalts-Verzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	5
2. Patienten und Methodik	9
2.1. Patienten	9
2.2. Methodik	10
2.2.1. Präparate	10
2.2.2. Modus der Digitalisierung	11
2.2.3. Blutentnahme und Glykosidbestimmung	12
3. Ergebnisse	13
3.1. Die Plasmaglykosidkonzentration bei unterschiedlichem Digitalisierungsmodus	13
3.1.1. Standardisierte Digitalisierung mit Digoxin (Lanico ^R)	13
3.1.2. Standardisierte Digitalisierung mit β -Acetyldigoxin (Novodigal ^R)	14
3.1.3. Arbiträre Digitalisierung mit Digoxin	16
3.1.4. Arbiträre Digitalisierung mit β -Acetyldigoxin	17
3.2. Subtherapeutischer, optimaler, subtoxischer und toxischer Konzentrationsbereich	20
3.2.1. Standardisierte und arbiträre Digitalisierung	20
3.2.1.1. Standardisierte und arbiträre Sättigung	20
3.2.1.2. Standardisiert und arbiträr digitalisierte Patienten in der Erhaltungsphase	22
3.2.2. Vergleich zwischen Digoxin und β -Acetyldigoxin	23
3.2.2.1. Standardisierte Digitalisierung	23
3.2.2.2. Beziehung zwischen Dosis und Plasmaglykosidkonzentration	25
3.3. Beeinflussung der Dosis-Konzentrationsbeziehung	26
3.3.1. Der Einfluß der Nierenfunktion	26
3.3.2. Der Einfluß des Alters	27
3.3.3. Der Einfluß des Körpergewichts	28

	<u>Seite</u>
4. Diskussion	29
4.1. Die Plasmaglykosidkonzentration	29
4.2. Dosis-Konzentrationsbeziehung	31
4.2.1. Der Einfluß der Nierenfunktion	32
4.2.2. Der Einfluß des Alters	33
4.2.3. Der Einfluß des Körpergewichts	35
4.3. Standardisierte und arbiträre Digitalisierung	35
4.4. Vergleich zwischen Digoxin und 8-Acetyldigoxin	38
4.5. Die prophylaktische Digitalisierung	39
4.6. Schlußfolgerungen	42
5. Zusammenfassung	43
6. Literatur-Verzeichnis	44

1. Einleitung

Die geringe therapeutische Breite von Digitalisglykosiden mit den Gefahren der Intoxikation zwingt zu einer kritischen Anwendung dieses potenten Pharmakons. Die Angaben über die Intoxikationsrate in der jüngeren Literatur schwanken zwischen 5% und 35% (Übersicht bei Smith TW, 1975). Insbesondere bei der prophylaktischen präoperativen Digitalisierung von Patienten, die nicht oder noch nicht manifest herzsuffizient sind, muß Ziel und Nutzen der Digitalistherapie, d.h. der Schutz vor kardiodepressiven Einflüssen von Anaesthetika, Operation und postoperativen Komplikationen, sorgfältig gegen die Gefahr der Digitalisintoxikation abgewogen werden.

Während der Operation und in der postoperativen Phase ist die Herzfunktion ungewöhnlichen Belastungen ausgesetzt. So haben alle gebräuchlichen Narkotika eine reversible negativ inotrope Wirkung und sie vermindern den kardialen Output am Herz-Lungen Präparat bereits in niedrigen Konzentrationen (Krebs u. Kersting, 1972).

Bei Operationen mit großem Blutverlust sind häufig hohe Transfusionsgeschwindigkeiten nötig, unter denen das vorgeschädigte Herz akut dekomensieren kann. Einen negativen Einfluß auf die Herztätigkeit können zusätzlich Zwerchfellverdrängungen bei Kopf-Tief-Lage, Umlagerungen etc. haben. Dazu kommen noch die Gefahren durch Hypoxie, durch Säure-Basen-Entgleisungen und durch spontane Hypothermie.

Postoperativ stellen Infektionen, insbesondere pulmonale Infektionen, Embolien und große Flüssigkeitsverluste erhebliche Belastungen für das vorgeschädigte oder das Altersherz dar.

Bei normaler Herzfunktion führen Streßeinwirkungen während der Operation und in der postoperativen Phase zu einem deutlichen Anstieg des kardialen Output. Die Unfähigkeit, diesen gesteigerten Anforderungen nachkommen zu können, kann zur

dekompensierten Herzinsuffizienz führen. Dies kann insbesondere bei rheumatischer, hypertensiver und coronarer Herzkrankheit eintreten, aber auch bei Patienten, die bis dahin noch keine klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz boten (Deutsch u. Dalen, 1969).

Verschiedene Faktoren, darunter einige Anaesthetika selbst und Adjuvantien der Anaesthesie wie Suxamethoniumchlorid, wirken arrhythmogen und können wiederum besonders für das nur eingeschränkt belastbare Herz fatale Folgen haben (Beller, 1974). Zu ähnlichen Auswirkungen führen eine Reduktion der O_2 - und eine Erhöhung der CO_2 -Spannung im Blut; beides tritt während der Anaesthesie nicht selten auf. Eine Hypoxie kann durch Stimulierung des Sympathikus supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen hervorrufen. Die rhythmische Toleranz des Herzens gegen eine respiratorische Azidose ist in Anwesenheit von Cyclopropan und halogenierten Kohlenwasserstoffen deutlich herabgesetzt. Hypothermie, die bei längeren Operationen leicht auftreten kann, wirkt ebenfalls arrhythmogen (Beller, 1974). Darüber hinaus treten intra- und postoperativ, besonders gehäuft bei Thorax- und Cardiochirurgischen Eingriffen, Arrhythmien auf.

Digitalis ist auf Grund seiner positiv inotropen, negativ chronotropen und bathmotropen Wirkung bei der präoperativen Vorbereitung kardial gefährdeter Patienten angezeigt. Nach Untersuchungen von Goldberg et al. (1962) und Shimamoto et al. (1963) können Digitalisglykoside den negativ inotropen Effekt der Anaesthetika kompensieren und bei Patienten mit eingeschränkter kardialer Reserve den kardiodepressiven Effekt zumindest abschwächen (Zit. nach Deutsch u. Dalen, 1969); außerdem wird nach tierexperimentellen Untersuchungen über eine Verbesserung der Hypoxietoleranz im Schock und über ein deutlich geringeres Ansteigen des Vorhofdruckes bei schneller Mas-sentransfusion durch Digitalisierung berichtet (Burman, 1973). Prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Rhythmusstörungen sind fortgeschrittenes Alter, eine vorbestehende

Herzerkrankung und die Art des chirurgischen Eingriffs. Gehäuft werden sie in der Thorax- und Herzchirurgie beobachtet. Die häufigsten beschriebenen Rhythmusstörungen sind Vorhofflimmern und -flattern. Digitalis bewirkt die Senkung der Ventrikelfrequenz bei diesen Arrhythmieformen. Insbesondere bei präoperativ digitalisierten Patienten liegt die Ventrikelfrequenz niedriger als bei nicht digitalisierten, wenn postoperativ Vorhofflimmern oder -flattern auftritt (Burman, 1973). Der Sinn der präoperativen Digitalisierung bei manifester Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern oder -flattern wird daher nicht mehr bezweifelt. Uneinheitlich wird dagegen die Frage der prophylaktischen Digitalisierung beurteilt. Bröckner u. Christiansen (1965) haben bei 34 von 68 Patienten, die sich einer Operation wegen eines Magencarcinoms unterziehen mußten, Komplikationen beobachtet, die eine Digitalisierung erforderlich machten. List et al. (1973) untersuchten die Myokardfunktion von chirurgischen Alterspatienten. Als Parameter dienten der Quotient aus Anspannungs- und linksventrikulärer Austreibungszeit. Auch bei einigen Patienten ohne Dekompensationszeichen wurde eine eingeschränkte Myokardaktivität gefunden. Die Verbesserung durch Digitalis war um so deutlicher, je schlechter die Ausgangssituation war. Am Institut für Anaesthesiologie der FU Berlin im Klinikum Steglitz wird die Digitalisierung in Anlehnung an Deutsch u. Dalen (1969) und Meyer (1970) wie folgt durchgeführt:

A. Absolute Indikation zur präoperativen Digitalisierung:

1. Manifeste Herzinsuffizienz
2. Vorhofflimmern oder -flattern
3. Belastungsinsuffizienz

B. Indikationen zur prophylaktischen Digitalisierung:

1. Kompensierte Herzinsuffizienz (Anamnese)
2. Zeichen einer Rechts- oder Linkshypertrophie im EKG
3. Zeichen koronarer Herzkrankheit in Anamnese oder EKG
4. Gesichertes Vorhofflimmern oder -flattern in Anamnese

5. Patienten über 50 Jahre, die sich lungenchirurgischen Eingriffen unterziehen
6. Patienten mit Aorten- oder Mitralstenose (auch ohne Herzvergrößerung)
7. Patienten über 60 Jahre

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob eine präoperative Digitalisierung in niedrigerer Dosierung und mit kürzerer Sättigungsdauer als allgemein üblich (Gillman, 1977) in der Lage ist, einerseits die Gefahr der Intoxikation weitgehend auszuschließen, andererseits aber doch schon den gewünschten Effekt zu erzielen.

Als Kriterium der optimalen Digitalisierung dient die Plasmaglykosidkonzentration. Es soll untersucht werden, ob dieses Ziel bei manifest und nicht manifest herzinsuffizienten, euthyreoten Patienten ohne grobe Einschränkung der Nierenfunktion und ohne größere Störungen des Elektrolytgleichgewichts genügend sicher mit einer schematisierten Digitalisierung erreicht werden kann.

Ein weiteres Ziel der Untersuchung ist die Klärung der Frage, ob und wie weit sich Digoxin und β -Acetyldigoxin bei äquivalenter Dosierung in der klinischen Anwendung unterscheiden. Schließlich wird versucht, die interindividuellen Schwankungen der Plasmaglykosidkonzentrationen auf bestimmbare Faktoren, die die Dosis-Konzentrationsbeziehung beeinflussen, zurückzuführen.

2. Patienten und Methodik

2.1. Patienten

Bei 333 Patienten, die in der zentralen Operationsabteilung des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin behandelt wurden, wurde präoperativ die Plasmaglykosidkonzentration bestimmt. Die Patienten wurden nach der zufälligen Reihenfolge ihres Operationstermins in die Untersuchung aufgenommen. Die klinischen Befunde und laborchemischen Daten der Patienten sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Alter (Jahre)	66,7 $\pm$ 9,9	(25-94)
Gewicht (kg)	67,3 $\pm$ 12,3	(41-119)
Geschlecht		
männl.	52 %	
weibl.	48 %	
Serum-K (mval/l)	4,38 $\pm$ 0,37	(3,4-5,95)
Kreatinin i.S. (μ mol/l)	81 $\pm$ 20	(46-167)
Zeichen der Herzinsuff.:		
Manifest	12 (3,6 %)	
Belastungsinsuff.	104 (31,2 %)	
Vorhoffli./flatt.	14 (3,2 %)	
Kompens.Insuff.	110 (33 %)	
Keine Zeichen der		
Insuffizienz	106 (31,8 %)	
Indikation zur		
Digitalisierung:		
absolut	116 (34,8 %)	
prophylaktisch	198 (59,4 %)	
keine	18 (5,4 %)	

Tab. 1: Laborchemische Daten und klinische Befunde

Die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen operativen Einrichtungen ist Abbildung 1 zu entnehmen.

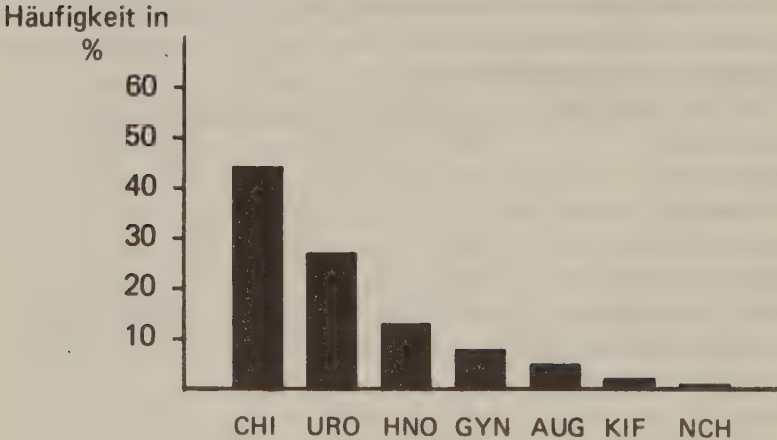


Abb. 1: Verteilung der Patienten auf die verschiedenen operativen Einrichtungen

2.2. Methodik

2.2.1. Präparate

Die Patienten wurden mit Digoxin (Lanicor^R) und β -Acetyldigoxin Novodigal^R) digitalisiert. Für Digoxin wurde eine Bioverfügbarkeit von 60 %, für β -Acetyldigoxin eine Bioverfügbarkeit von 75 % unterstellt (Rietbrock, 1976; Marlow-Jost, 1977); es gilt daher eine orale Dosis von 0,25 mg, 0,375 mg bzw. 0,5 mg Digoxin als äquivalent einer oralen Dosis von 0,2 mg, 0,3 mg bzw. 0,4 mg β -Acetyldigoxin.

2.2.2. Modus der Digitalisierung

Eine volle Digitalisierung kann durch Verabreichung einer konstanten Erhaltungsdosis nach einem Zeitraum von etwa 4 Halbwertszeiten (Digoxin HWZ = 1,5 Tage), d.h. nach etwa 6 Tagen erreicht werden. Dieser Zeitraum läßt sich durch Verabreichung einer Sättigungsdosis (die zweifache Erhaltungsdosis) auf 3 Tage verkürzen. Die Sättigungsdosis kann fraktioniert an zwei Tagen verabreicht werden. Aufgrund des meist kurzen Intervalls zwischen Aufnahme und Operationstermin halten wir eine fraktionierte Sättigung bei der präoperativen Digitalisierung für optimal. Nach unserem Dosierungsschema erhielten Patienten ohne grobe Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin $< 110 \mu\text{mol/l}$) mit euthyreoter Stoffwechsellage, für die eine Indikation zur prophylaktischen Digitalisierung bestand (s.S. 7), zwei Tage lang 0,75 mg/die und ab dem dritten Tag 0,375 mg/die Digoxin p.o. oder entsprechend zwei Tage lang 0,6 mg/die β -Acetyldigoxin und ab dem dritten Tag 0,3 mg/die β -Acetyldigoxin p.o.. Dieses Dosierungsschema sollte überprüft und den Dosierungsgewohnheiten der jeweiligen Stationsärzte gegenübergestellt werden, die die Digitalisierung in der Regel mit höheren Sättigungsdosen und längeren Sättigungsphasen durchführen. Aufgrund der von Stationsarzt zu Stationsarzt relativ willkürlich wechselnden Höhe der Dosis und Dauer der Sättigung, wurde diese Digitalisierung als "arbiträr" bezeichnet.

Entsprechend der Art der Digitalisierung wurden vier Patientengruppen gebildet:

1. Standardisierte Digitalisierung mit Digoxin (N = 95)
2. Standardisierte Digitalisierung mit β -Acetyldigoxin (N = 96)
3. Arbiträre Digitalisierung mit Digoxin (N = 76)
4. Arbiträre Digitalisierung mit β -Acetyldigoxin (N = 43)

Aus methodischen Gründen wurden Patienten mit einem Serum-Kreatinin $> 110 \mu\text{mol/l}$ nicht berücksichtigt.

2.2.3. Blutentnahme und Glykosidbestimmung

Die Blutentnahme zur Bestimmung der Plasmaglykosidbestimmung erfolgte frühestens 12 Stunden nach der letzten Digoxineinnahme in der Regel vor der Narkoseeinleitung. Es wurden 2 - 3 ml Blut in heparinisierte Röhrchen entnommen und anschließend zentrifugiert. Das Plasma wurde bis zum Zeitpunkt der Bestimmung bei -21°C aufbewahrt.

Die radioimmunologische Bestimmung wurde mit dem Radioimmunoassay der New England Nuclear (NEN) im Doppelansatz ausgeführt. Die Genauigkeit dieses Assays liegt im gesamten Meßbereich zwischen 0,1 und 0,2 ng/ml. Die untere Nachweisgrenze ist $<0,2$ ng/ml. Der Variationskoeffizient beträgt für 0,5 ng/ml 8 % und für 4 ng/ml 0,5 % für jeweils 10 Doppelbestimmungen.

3. Ergebnisse

3.1. Die Plasmaglykosidkonzentration bei unterschiedlichem Digitalisierungsmodus

3.1.1. Standardisierte Digitalisierung mit Digoxin (Lanicor^R)

Nach dem angegebenen Schema erhielten 95 Patienten zwei Tage lang 0,75 mg Digoxin/die p.o. als Sättigungsdosis und ab dem 3. Tag 0,375 mg Digoxin/die p.o. als Erhaltungsdosis. Zum Zeitpunkt der Bestimmung der Plasmaglykosidkonzentration befanden sich 49 Patienten in der Sättigungsphase. Die durchschnittliche Plasmaglykosidkonzentration am 1., 2. und 3. Tag ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Tag	Dosis (mg)	PGC (ng/ml)	N	VC
1	0,75	0,75 $\pm$ 0,24	12	32 %
2	0,75	0,85 $\pm$ 0,34	31	40 %
3	0,375	0,82 $\pm$ 0,33	6	40,2 %

Tab. 2: Die durchschnittliche Plasmaglykosidkonzentration (PGC) bei standardisierter Sättigung mit Digoxin (Lanicor^R).
VC = Variationskoeffizient.

46 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Bestimmung der Plasmakonzentration in der Erhaltungsphase; sie hatten mindestens 4 Tage lang Digoxin nach unserem Schema erhalten. Ihre durchschnittliche Plasmaglykosidkonzentration betrug $0,96 \pm 0,44$ ng/ml. Im Verlauf der standardisierten Digitalisierung mit Digoxin stieg der Plasmaspiegel von 0,75 ng/ml nach dem ersten Tag auf 1,0 ng/ml nach mehr als 7 Tagen (Abbildung 2).

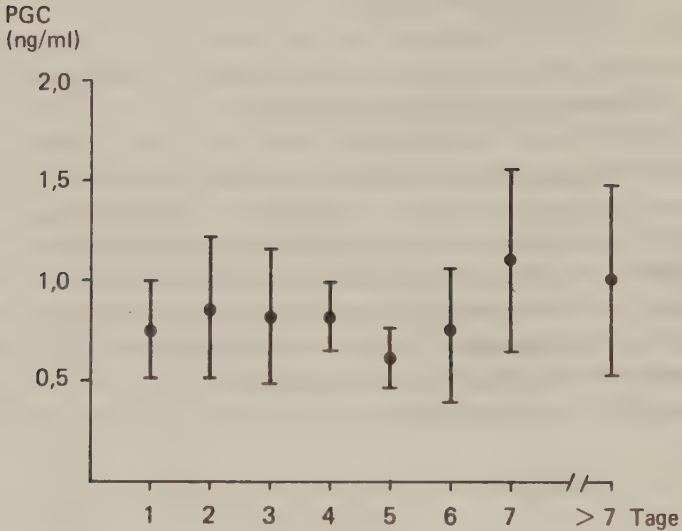


Abb. 2: Standardisierte Digitalisierung mit Digoxin (Lanicor^R).

3.1.2. Standardisierte Digitalisierung mit β -Acetyldigoxin (Novodigal^R)

Nach dem gleichen Schema erhielten 96 Patienten zwei Tage lang oral je 0,6 mg β -Acetyldigoxin und ab dem dritten Tag 0,3 mg β -Acetyldigoxin. Zum Zeitpunkt der Bestimmung der Plasmaglykosidkonzentration befanden sich 39 Patienten in der Sättigungsphase. Die durchschnittliche Plasmaglykosidkonzentration an den einzelnen Tagen ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Tag	Dosis (mg)	PGC (ng/ml)	N	VC
1	0,6	0,56 $\pm$ 0,11	4	19,6 %
2	0,6	0,79 $\pm$ 0,25	20	31,6 %
3	0,3	0,87 $\pm$ 0,4	15	46 %

Tab. 3: Die durchschnittl. Plasmaglykosidkonzentration bei standardisierter Sättigung mit β -Acetyldigoxin (Novodigal^R). VC = Variationskoeffizient.

57 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Bestimmung in der Erhaltungsphase. Ihre durchschnittliche Plasmaglykosidkonzentration betrug $0,91 \pm 0,45$ ng/ml. Betrachtet man den Verlauf der Plasmaspiegel der standardisiert mit β -Acetyldigoxin behandelten Patienten an den einzelnen Tagen, dann zeigt sich, daß die Konzentration bereits vom dritten Tag an nur noch minimal von den später erreichten Werten abweicht (Abbildung 3).

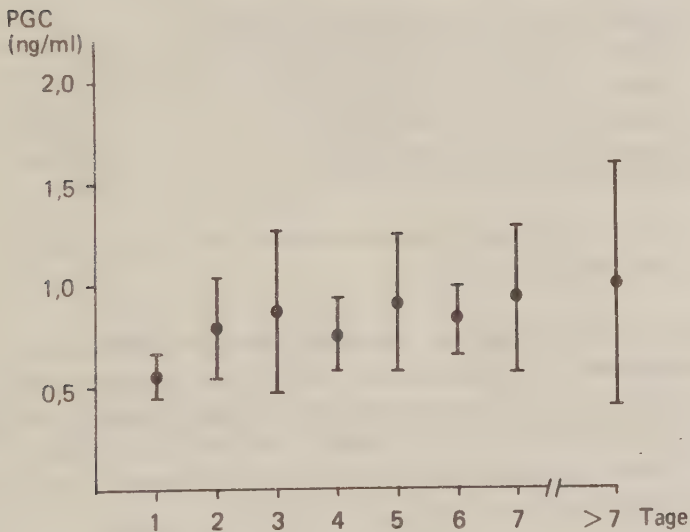


Abb. 3: Standardisierte Digitalisierung mit β -Acetyldigoxin (Novodigal^R).

3.1.3. Arbiträre Digitalisierung mit Digoxin (Lanico^R)
Im Gegensatz zu den standardisiert digitalisierten Patienten war die Dosis innerhalb dieser Gruppe nicht einheitlich. Die Patienten erhielten fast ausnahmslos höhere Sättigungsdosen während einer längeren Sättigungsperiode (s. Tabelle 4). 31 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Bestimmung der Plasmaglykosidkonzentration in der Sättigungsphase. Die durchschnittliche Dosis an den einzelnen Sättigungstagen und die durchschnittliche Plasmaglykosidkonzentration an den betreffenden Tagen ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Tag	Dosis (mg)	PGC (ng/ml)	N	VC
1	1,125 $\pm$ 0,25	0,9 $\pm$ 0,37	4	41,1 %
2	0,67 $\pm$ 0,21	1,27 $\pm$ 0,59	9	46,5 %
3	0,66 $\pm$ 0,13	1,49 $\pm$ 0,59	8	39,6 %
4	0,44 $\pm$ 0,06	1,81 $\pm$ 0,86	9	47,5 %

Tab. 4: Dosis, PGC und VC bei arbiträrer Sättigung mit Digoxin (Lanico^R).

45 Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Blutentnahme bereits Erhaltungsdosen. Die durchschnittliche Tagesdosis betrug 0,41 $\pm$ 0,16 mg, die durchschnittliche Plasmaglykosidkonzentration 1,01 $\pm$ 0,44 ng/ml. Die Plasmaglykosidkonzentration bei täglichen Erhaltungsdosen von 0,25 mg, 0,375 mg und 0,5 mg Digoxin geht aus Tabelle 5 hervor.

Dosis (mg)	PGC (ng/ml)	N	VC
0,25	0,83 $\pm$ 0,48	15	57,8 %
0,375	0,96 $\pm$ 0,44	46	45,8 %
0,5	1,04 $\pm$ 0,44	16	42,3 %

Tab. 5: PGC und VC bei verschiedenen oralen Erhaltungsdosen von Digoxin (Lanico^R).

Im Verlauf der arbiträren Digitalisierung mit Digoxin stieg die Plasmaglykosidkonzentration von 0,9 ng/ml bis 1,8 ng/ml am vierten Tag an, um bei Patienten, die länger als 7 Tage digitalisiert waren, wieder auf 0,9 ng/ml abzufallen (s.Abb.4).

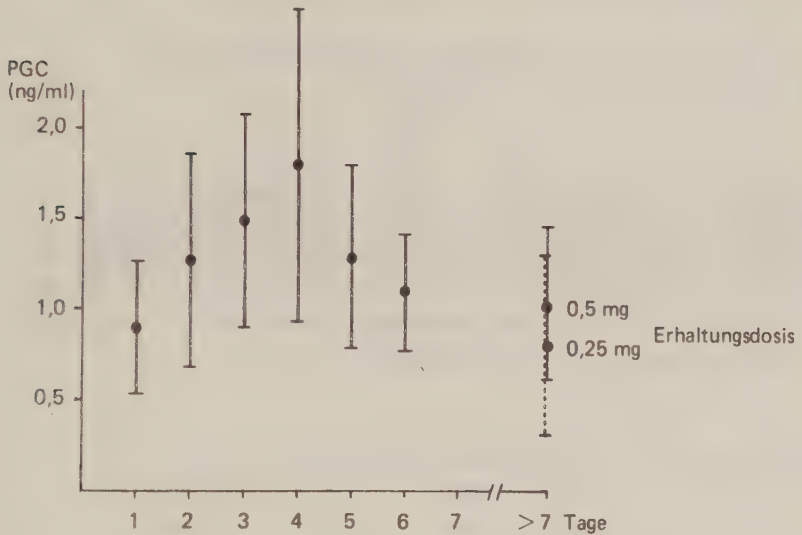


Abb. 4: Arbiträre Digitalisierung mit Digoxin (Lanicor^R).

3.1.4. Arbiträre Digitalisierung mit β -Acetyldigoxin (Novodigal^R)

9 Patienten befanden sich in der Sättigungsphase. Aufgrund der geringen Anzahl ist eine Aussage über die Plasmaglykosidkonzentration an den einzelnen Tagen nur bedingt möglich. Der Vollständigkeit halber sind die Werte in Tabelle 6 aufgeführt.

Tag	Dosis (mg)	PGC (ng/ml)	N
2	0,8	1,38	2
3	0,67	1,08	4
4	0,49	1,26	2
5	0,64	2,13	1

Tab. 6: Dosis und PGC bei arbiträrer Sättigung mit β -Acetyldigoxin (Novodigal^R)

34 Patienten befanden sich in der Erhaltungsphase und erhielten eine durchschnittliche Dosis von 0,34 ($\pm$ 0,12) mg/die p.o. Sie wiesen dabei eine durchschnittliche Plasmaglykosidkonzentration von 1,19 ($\pm$ 0,7) ng/ml auf. Die Plasmaglykosidkonzentration bei unterschiedlichen oralen Erhaltungsdosen sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Dosis (mg)	PGC (ng/ml)	N	VC
0,2	0,86 $\pm$ 0,47	8	54,7 %
0,3	0,91 $\pm$ 0,45	57	49,5 %
0,4	1,25 $\pm$ 0,59	16	47,2 %

Tab. 7: PGC und VC bei verschiedenen oralen Erhaltungsdosen von β -Acetyldigoxin (Novodigal^R)

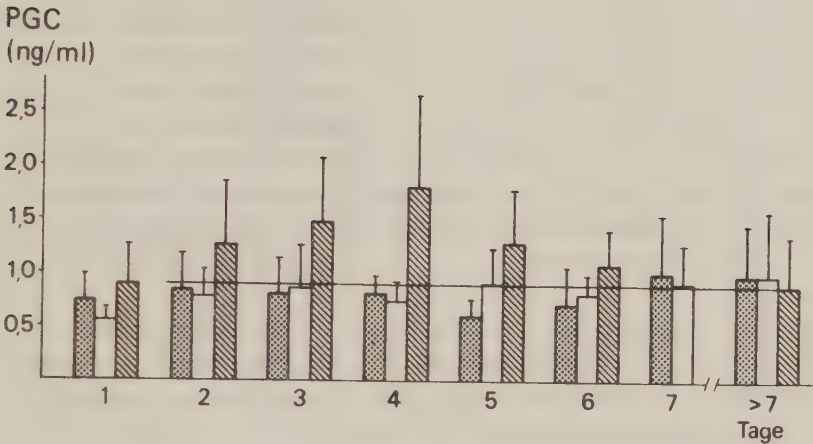


Abb. 5: Verlauf der Plasmaglykosidkonzentration bei:

- ▨ Arbiträrer) Digitalisierung mit Digoxin (Lanicor^R)
- ▤ Standardisierter
- Standardisierter Digitalisierung mit β -Acetyldigoxin (Novodigal^R)

Die Linie bei 0,9 ng/ml kennzeichnet den theoretischen Verlauf bei standardisierter Digitalisierung.

3.2. Subtherapeutischer, optimaler, subtoxischer und toxischer Konzentrationsbereich

Die Patienten wurden folgenden Konzentrationsbereichen zugeordnet:

< 0,5 ng/ml	- subtherapeutischer Bereich
0,5 - 1,5 ng/ml	- optimaler Bereich
1,51 - 2,0 ng/ml	- subtoxischer Bereich
> 2,0 ng/ml	- toxischer Bereich

Die Verteilung der Patienten auf diese Konzentrationsbereiche, aufgeschlüsselt nach Digitalisierungsmodus, Sättigungs- und Erhaltungsphase sowie verwendeten Präparaten, ist Tabelle 8 zu entnehmen.

3.2.1. Standardisierte und arbiträre Digitalisierung
Insgesamt wurden 191 Patienten nach unserem Schema standardisiert und 119 Patienten arbiträr digitalisiert. Aufgrund des Einflusses des Digitalisierungsmodus auf die Höhe der Plasmaglykosidkonzentration und der Verteilung auf die verschiedenen Konzentrationsbereiche ist zwischen Patienten in der Sättigungs- und solchen in der Erhaltungsphase zu unterscheiden.

3.2.1.1. Standardisierte und arbiträre Sättigung

Der Anteil der Patienten < 0,5 ng/ml nimmt bei der standardisierten Sättigung von 19 % nach dem ersten bis 0 % nach dem dritten Tag ab. Bei arbiträrer Sättigung lag aufgrund der höheren Dosierung bereits nach dem ersten Sättigungstag kein Patient mehr im subtherapeutischen Bereich. Der Anteil der Patienten mit subtoxischen und toxischen Konzentrationen stieg erwartungsgemäß im Verlauf der Sättigung an: Etwa 10 % der standardisiert digitalisierten Patienten wiesen nach dem dritten Sättigungstag Konzentrationen > 1,5 ng/ml auf, 5 % lagen > 2 ng/ml. Bei der arbiträren Sättigung aber lagen nach dem vierten Sättigungstag 45 % der Patienten > 1,5 ng/ml und 27 % > 2 ng/ml (Abb.6).

Während der gesamten Sättigungsphase wiesen 87,5 % der standardisiert digitalisierten gegenüber 75 % der arbiträr

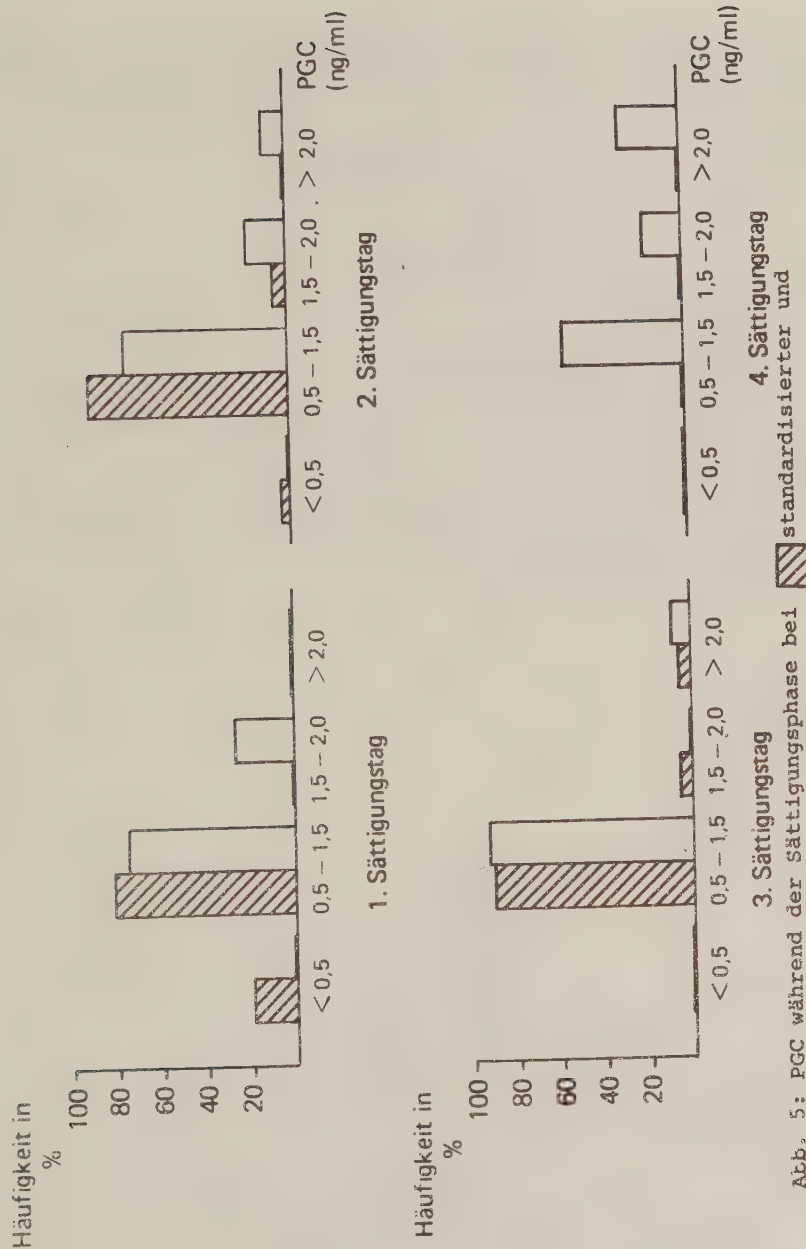


Abb. 5: PGC während der Sättigungsphase bei

digitalisierten Patienten Plasmaglykosidkonzentrationen im optimalen Bereich auf; 5,7 % der standardisiert behandelten gegenüber 25 % der arbiträr behandelten waren durch toxische oder subtoxische Konzentrationen gefährdet.

3.2.1.2. Standardisiert und arbiträr digitalisierte Patienten in der Erhaltungsphase

Arbiträr behandelte Patienten erhielten im Durchschnitt eine orale Erhaltungsdosis von $0,41 \pm 0,16$ mg Digoxin/die bzw. $0,34 \pm 0,12$ mg β -Acetyldigoxin/die gegenüber $0,375$ mg Digoxin/die und $0,3$ mg β -Acetyldigoxin/die bei standardisiert behandelten Patienten. 8,7 % der ersteren gegenüber 11,7 % der standardisiert behandelten wiesen subtherapeutische Konzentrationen auf; 19 % der arbiträr digitalisierten gegenüber 9,7 % der standardisiert behandelten lagen im subtoxischen oder toxischen Bereich (s.Abb.7).

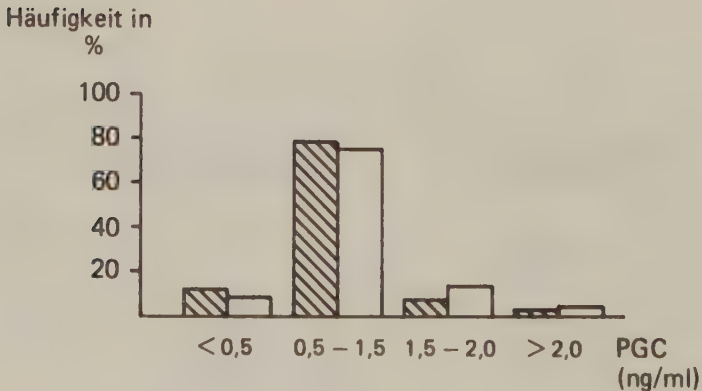


Abb. 7: PGC in der Erhaltungsphase bei:

▨ standardisierter) Digitalisierung
□ arbiträrer

3.2.2. Vergleich zwischen Digoxin (Lanicor^R) und β -Acetyldigoxin (Novodigal^R)

3.2.2.1. Standardisierte Dosierung

Die durchschnittliche Plasmaglykosidkonzentration aller Patienten die nach unserem Schema länger als drei Tage lang digitalisiert worden waren, unterschied sich für Digoxin und β -Acetyldigoxin kaum voneinander.

Die Digoxinkonzentration betrug $0,96 \pm 0,44$ ng/ml bzw. $0,91 \pm 0,45$ ng/ml. Jene Patienten, die länger als 7 Tage digitalisiert worden waren, wiesen mit je 1 ng/ml identische Konzentrationen für beide verabfolgten Glykoside auf.

Auch der Anteil der Patienten mit Plasmaglykosidkonzentrationen im optimalen Bereich war während der Sättigungsphase gleich. Jedoch fallen bei Betrachtung des Verlaufs der Plasmaglykosidkonzentration an den einzelnen Tagen (Abb. 5) die etwas größeren Schwankungen der mit Digoxin behandelten Patienten um die theoretisch zu fordernde steady-state Konzentration von 0,9 ng/ml auf.

Dieser Wert läßt sich aus der Formel

$$CSS = \frac{F \cdot D}{V} \cdot \frac{1}{\exp(K_e \tau) - 1}$$

CSS = Steady-state Konzentration im Plasma

F = Bioverfügbarkeit (0,6)

D = Dosis (0,375 mg p.O.)

V = Verteilungsvolumen (600 l)

K_e = Eliminationskonstante ($0,35 \text{ die}^{-1}$)

τ = Dosierungsintervall in Tagen (1)

(Gibaldi u. Perrier, 1975)

berechnen. Während der Erhaltungsphase wiesen mit 17,4 % bei Digoxin gegenüber 4 % bei β -Acetyldigoxin mehr als viermal soviel Patienten subtherapeutische Konzentrationen auf; 13 % der mit Digoxin, aber nur 7 % der mit β -Acetyldigoxin behandelten lagen über 1,5 ng/ml.

Digitalisierungs- modus	Konzentrationsbereich				(ng/ml)	N
	<0,5	0,5-1,5	1,5-2,0	>2,0		
Alle Patienten (in %)	8,1	79,0	8,4	4,5		310
Stand.Digitalis. (in %)	9,4	82,9	5,6	2,1		191
Arbiträr Digital. (in %)	5,9	73,1	12,6	8,4		119
Stand. Sättigung (in %)	6,8	87,5	4,6	1,1		88
Arbitr. Sättigung (in %)	0	75	10	15		40
Stand. Erhaltung (in %)	11,7	78,6	6,8	2,9		103
Arbitr. Erhaltung (in %)	8,9	72,1	13,9	5,1		79
Stand. Digitalis. mit Digoxin (in %)	10,5	80	8,4	1,1		95
Stand. Digitalis. m. β -Acetyldig. (in %)	7,3	87,5	2,1	3,1		96
Stand. Sättigung Digoxin (in %)	4	89,8	6,1	0		49
Stand. Sättigung β -Acetyldigoxin (in %)	7,7	89,7	0	1,0		39
Stand. Erhaltung Digoxin (in %)	17,4	69,5	10,9	2,2		46
Stand. Erhaltung β -Acetyldigoxin (in %)	4	86	3,5	3,5		57
Arbitr. Sättigung Digoxin (in %)	0	77,4	6,5	16,1		31
Arbitr. Erhaltung Digoxin (in %)	11,1	71,1	15,5	2,2		45
Arbitr. Sättigung β -Acetyldigoxin (in %)	0	66,7	22,2	11,1		9
Arbitr. Erhaltung β -Acetyldigoxin (in %)	5,9	73,5	11,8	8,8		34

Tab. 8: Verteilung der nierengesunden Patienten auf die verschiedenen Konzentrationsbereiche, aufgeschlüsselt nach Digitalisierungsmodus und Präparat.

3.2.2.2. Beziehung zwischen Dosis und Plasmaglykosidkonzentration

In Tabelle 9 sind die Plasmaglykosidkonzentrationen im steady-state bei unterschiedlichen äquivalenten oralen Dosen von Digoxin und β -Acetyldigoxin zusammengefaßt.

Präparat	Dosis (mg)	PGC (ng/ml)	N	VC
Digoxin	0,25	0,83 $\pm$ 0,48	15	57,8 %
β -Acetyld.	0,2	0,86 $\pm$ 0,47	7	54,7 %
Digoxin	0,375	0,96 $\pm$ 0,44	46	45,8 %
β -Acetyld.	0,3	0,91 $\pm$ 0,45	57	49,5 %
Digoxin	0,5	1,04 $\pm$ 0,44	16	42,3 %
β -Acetyld.	0,4	1,25 $\pm$ 0,59	16	47,2 %

Tab. 9: Vergleich von PGC und VC bei unterschiedlichen äquivalenten Erhaltungsdosen von Digoxin (Lanacor^R) und β -Acetyldigoxin (Novodigal^R)

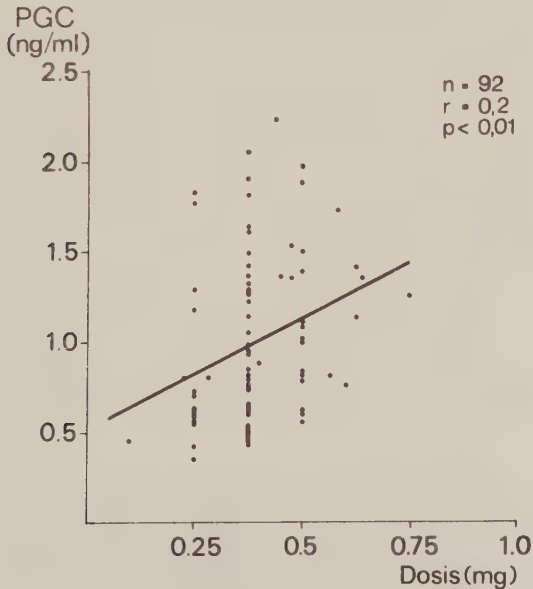


Abb. 8: Die Beziehung zwischen PGC und Dosis bei verschiedenen oralen Erhaltungsdosen von Digoxin (Lanacor^R)

3.3. Beeinflussung der Dosis-Konzentrationsbeziehung

Die Plasmaglykosidkonzentration von Patienten unter gleichen oralen Erhaltungsdosen von Digoxin bzw. β -Acetyldigoxin weisen relativ große interindividuelle Unterschiede auf. Es wurden die Faktoren, die die Dosis-Konzentrationsbeziehung beeinflussen können, untersucht.

3.3.1. Der Einfluß der Nierenfunktion

Aufgrund der engen Beziehung zwischen der Kreatinin-Clearance und der Digoxin-Clearance (Bertler et al., 1975) wurde die Kreatinin-Clearance nach der von Cockcroft u. Gault (1976) angegebenen Formel berechnet:

$$\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{kg Körpergewicht}}{72 \times \text{Kreatinin (mg/100 ml)}} = \text{Kreatinin-Clearance (ml/min)}$$

Es ergibt sich eine reziproke Korrelation zwischen der Plasmaglykosidkonzentration und der Kreatinin-Clearance

($r = 0,35$, $p < 0,001$; Abb. 9).

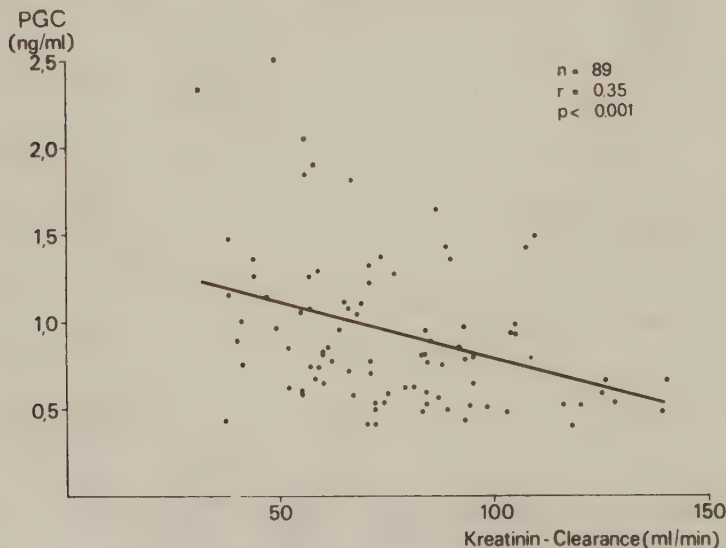


Abb. 9: Beziehung zwischen PGC und Kreatinin-Clearance bei 89 Patienten unter einer täglichen oralen Erhaltungstherapie von 0,375 mg Digoxin bzw. 0,3 mg β -Acetyldigoxin.

3.3.2. Der Einfluß des Alters

Eine Zunahme des Alters der Patienten mit Kreatininwerten im Normbereich führt bei gleicher Dosis zu steigenden Plasmaglykosidkonzentrationen ($r = 0,24$, $p < 0,05$; Abb. 10).

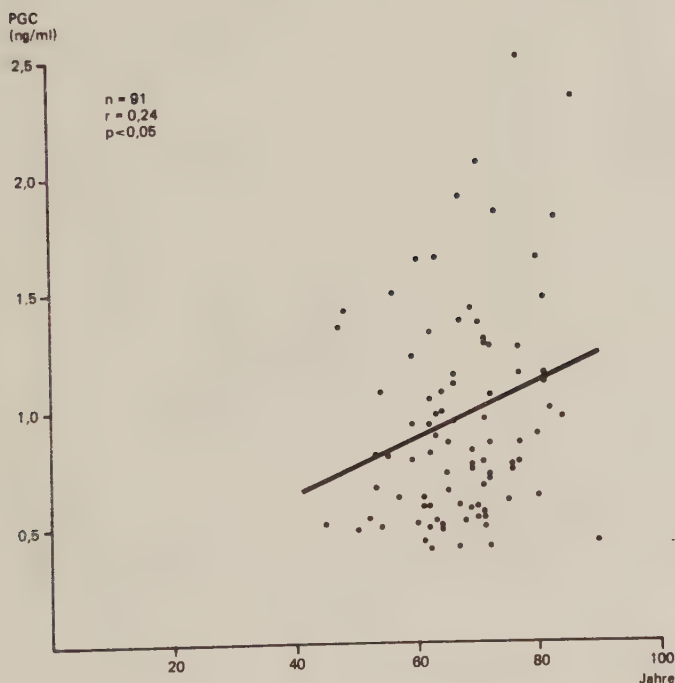


Abb. 10: Beziehung zwischen PGC und Alter bei 91 Patienten mit normalem Serum-Kreatinin unter einer täglichen Erhaltungstherapie von 0,375 mg Digoxin bzw. 0,3 mg β -Acetyldigoxin.

3.3.3. Der Einfluß des Körpergewichts

Mit steigendem Körpergewicht sinkt bei gleicher Dosis die Plasmaglykosidkonzentration. Der Korrelationskoeffizient ist mit 0,36 ($p < 0,001$) etwa so groß wie zwischen Kreatinin-Clearance und Plasmaglykosidkonzentration (Abb. 11).

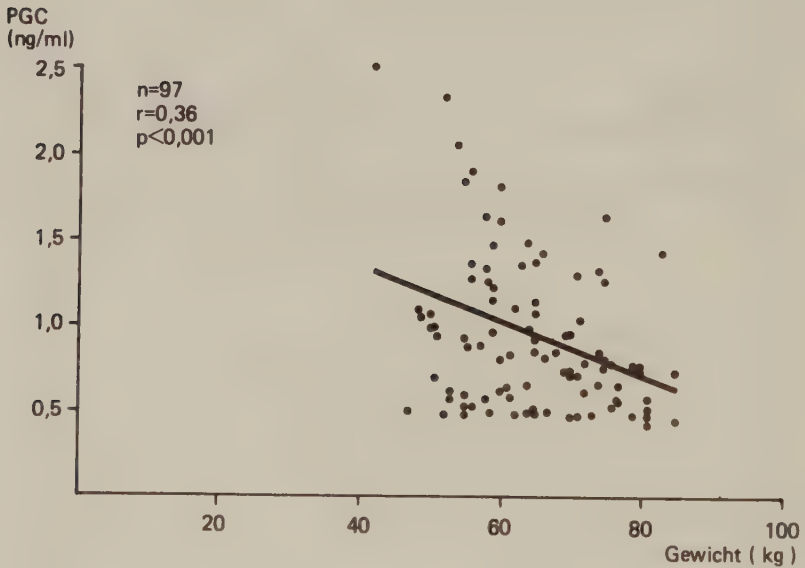


Abb. 11: Beziehung zwischen PGC und Körpergewicht bei 97 Patienten unter einer täglichen oralen Erhaltungstherapie von 0,375 mg Digoxin bzw. 0,3 mg β -Acetyldigoxin.

4. Diskussion

4.1. Die Plasmaglykosidkonzentration

Die vorliegende Untersuchung setzt voraus, daß die Kenntnis der Plasmaglykosidkonzentration Rückschlüsse auf den "Grad" der Digitalisierung und die klinische Wirkung des Glykosids zuläßt. Die Gründe dafür sollen kurz dargelegt werden. Seit langem ist bekannt, daß die klinischen Symptome der Kompensation und der Digitalisintoxikation dosisabhängige Phänomene sind. In vielen Untersuchungen konnte der Zusammenhang zwischen Dosis und Plasmaglykosidkonzentration - bei relativ großen interindividuellen Unterschieden - dokumentiert werden (Bertler u. Redfors, 1972; Chamberlain et al., 1970; Chavaz et al., 1974; Christiansen et al., 1973; Evered u. Chapman, 1971; Geiger, 1976). Larbig et al. (1972) beschrieben eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmakonzentration; Redfors (1972) fand bei Messungen an jeweils identischen Probanden eine hochsignifikante Korrelation.

Bei Hunden und Menschen wurden trotz erheblicher interindividueller Schwankungen ein relativ konstantes Verhältnis zwischen Plasma- und Myokardkonzentration gefunden (Chamberlain, 1973; Doherty u. Perkins, 1966). Bertler u. Refors (1972) fanden eine komplexe, nicht lineare, aber hochsignifikante Beziehung zwischen der Glykosidkonzentration in Plasma und Myokard. Die beschriebenen großen Schwankungen in der Beziehung sind wenigstens teilweise darauf zurückzuführen, daß die Verteilung der Glykoside im Myokard inhomogen erfolgt (Kuhlmann et al., 1977).

Deutscher et al. (1972) beschrieben den Zusammenhang zwischen Digoxinkonzentration im Myokard und positiver Inotropie bei Hunden. Nach Binnion (1973) ist die Arrhythmiebereitschaft von der myokardialen Digoxinkonzentration abhängig. Demnach besteht ein Zusammenhang zwischen Plasmaglykosidkonzentration und kardialer Wirkung (Barr et al., 1972; Chamberlain et al., 1970; Shapiro et al., 1970). Videbaeck u. Brock (1974) infundierten Hunden kontinuierlich Digoxin und fanden bei steigender Plasmaglykosidkonzentration steigende Myokardkonzentration und eine kontinuierliche Zunahme der Kontraktilität bis 30 % über

die Kontrollwerte. Die Myokardkonzentration bei maximal gesteigerter Kontraktilität entsprach der Konzentration, die auch bei optimal digitalisierten Menschen gefunden wurde (130-140 ng/g). Weissler et al. (1972) bestimmten die Verkürzung der elektromechanischen Systole in Abhängigkeit vom Verlauf der Plasmaglykosidkonzentration. Es bestand eine signifikante Beziehung zwischen der Dauer der elektromechanischen Systole und der Höhe der Plasmakonzentration. Trotz großer individueller Unterschiede der Digoxinkonzentration im Myokard und des Verhältnisses von Plasma- zu Myokardkonzentration und trotz der Unkenntnis der individuellen Reaktivität des Myokards, die für die Qualität der Glykosidwirkung mitverantwortlich sein dürfte (Binnion, 1973), gibt die Plasmaglykosidkonzentration also Aufschluß über die klinische Wirkung und den "Grad" der Digitalisierung.

Ein weiteres Problem besteht darin, inwieweit die Diagnose Digitalisintoxikation durch die Plasmaglykosidkonzentration gestellt werden kann. In der Literatur wird immer wieder betont, daß diese Diagnose nur im Zusammenhang mit der Klinik gestellt werden kann (z.B. Beller et al., 1971; Butler und Lindenbaum, 1975; Sheiner, 1974; Smith u. Haber, 1970), da eine hohe Plasmaglykosidkonzentration nicht per se toxisch ist. Nicht einmal eine Arrhythmie in Verbindung mit einer hohen Plasmakonzentration ist notwendig Zeichen einer Intoxikation (Noble et al., 1974). Allerdings steigt die Wahrscheinlichkeit der Intoxikation mit steigender Plasmakonzentration ab etwa 1,5 ng/ml an (Geiger, 1976). Es liegen auch eine Vielzahl von Untersuchungen vor, die - mit zwei Ausnahmen (Fogelman et al., 1971 und Howard et al., 1973) - bei intoxikierten Patienten signifikant höhere Plasmakonzentrationen fanden als bei Patienten ohne Intoxikationssymptome (Übersicht bei Smith, 1975). Butler u. Lindenbaum (1975) und Smith (1975) nennen Faktoren, die für den immer wieder beschriebenen "überlappenden Bereich" der Plasmaspiegel von Patienten mit und ohne Intoxikationssymptome im Sinne erhöhter Sensibilität und Resistenz verantwortlich sind. Auf der Seite der erhöhten Sensibilität sind dies: Ischaemie des Myokards, Elektrolytverschiebungen

Hypokaliaemie, Hypo- und Hypermagnesiaemie), Hypoxaemie und die zugrunde liegende Herzkrankheit. Bei Herzinsuffizienz und Ventrikeldilatation führt die Dehnung der Purkinje-Fasern verstärkt zu Automatismen und erhöht die Wahrscheinlichkeit für durch Digitalis induzierte Tachyarrhythmien. Erhöhte Resistenz liegt vor bei Supraventrikulären Tachyarrhythmien und in der Kindheit. Bei supraventrikulären Tachyarrhythmien sind außergewöhnlich hohe Plasmakonzentrationen zur Kontrolle der Ventrikelfrequenz nötig. Bei Kindern wurden exzessiv hohe Werte (2-6 ng/ml) ohne Intoxikationssymptome gefunden (Literatur bei Butler u. Lindenbaum, 1975 und Iisalo et al., 1973). Hier scheint die Grenze zwischen "toxischen" und "nicht toxischen" Plasmakonzentrationen verschwommener zu sein als bei Erwachsenen.

4.2. Dosis-Konzentrationsbeziehung

Die vorliegenden Ergebnisse zur Dosis-Konzentrations-Beziehung sind mit den Angaben in der Literatur (Bertler und Refors, 1972; Chamberlain et al., 1970; Chavaz et al., 1974; Evered u. Chapman, 1971; Geiger, 1976; Greef, 1975; Larbig u. Haasis, 1975; Larbig et al., 1972; Smith u. Haber, 1970; Strobach, 1972), nur bedingt vergleichbar. Zum Teil fehlen Angaben über den Zeitraum zwischen der letzten Dosis und der Blutentnahme (Evered u. Chapman, 1971; Larbig et al., 1972; Strobach et al., 1972), zum Teil wurden die Blutproben weniger als 12 Stunden nach der letzten Glykosideinnahme entnommen (Chavaz et al., 1974; Evered u. Chapman, 1971) oder es wurden Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in die Untersuchung mit aufgenommen (Chavaz et al., 1974; Evered u. Chapman, 1971; Smith u. Haber, 1970). Der Zeitpunkt der Blutentnahme ist wegen der Kinetik der Lanataglykoside von Bedeutung. Besonders während der Verteilungsphase (in den ersten 2-4 Stunden nach Verabreichung der Glykosiddosis) erreicht die Plasmakonzentration exzessiv hohe Werte, ohne daß damit toxische Gewebskonzentrationen verbunden sind. Während der danach einsetzenden

Ausscheidungsphase fällt die Plasmakonzentration mit einer Halbwertszeit von etwa 40 Stunden (Kramer et al., 1975; Doherty, 1975). Deshalb sind Plasmaglykosidkonzentrationen kaum miteinander vergleichbar, die nicht zum selben Zeitpunkt nach Dosiseinnahme gemessen wurden.

Bei fast allen vorliegenden Untersuchungen handelt es sich um ein herzinsuffizientes internistisches Patientengut, welches bei eingeschränktem HZV und in der Regel wesentlich längerer Behandlungsdauer auch ohne Zeichen einer Einschränkung der Nierenfunktion eher zur Kumulation neigt als die hier untersuchten Patienten aus operativen Kliniken (Larbig et al., 1972; Larbig u. Haasis, 1975; Grosse-Brockhoff et al., 1973).

Ein diesem vergleichbares Patientenkollektiv untersuchte Geiger (1976) an unserer Klinik. Mit dessen Ergebnissen und denen von Bertler und Redfors (1972) stimmen die vorliegenden Befunde überein. Die durchschnittliche Plasmaglykosidkonzentration bei einer oralen Erhaltungsdosis von 0,5 mg Digoxin/die liegt mit 1,04 ng/ml niedriger als in der erwähnten Literatur und auch niedriger als die von Geiger (1976) gemessenen Werte. Eine ähnlich niedrige Konzentration fand Marcus (1975) bei Patienten die 9 Tage lang mit der gleichen Dosis digitalisiert wurden. Unsere mit dieser Dosis behandelten Patienten waren im Durchschnitt schwerer, jünger und hatten eine bessere Kreatinin-Clearance als die übrigen Patienten. Diese Faktoren können die vergleichsweise niedrigen Plasmakonzentrationen zum Teil erklären. Die Konzentration von 1,25 ng/ml bei einer oralen Erhaltungsdosis von 0,4 mg β -Acetyldigoxin/die liegt im Rahmen der in der Literatur angegebenen Größenordnung (Bertler u. Redfors, 1972; Greef, 1975; Strobach, 1972).

4.2.1. Der Einfluß der Nierenfunktion

Da Digoxin beim Menschen zu etwa 80 % als unverändertes Glykosid renal ausgeschieden wird, führt die Einschränkung der Nierenfunktion erwartungsgemäß zur Verminderung der Digoxinelimination, zur stärkeren Kumulation und damit zur

Erhöhung der Plasmaglykosidkonzentration (Bertler et al., 1975; Evered u. Chapman, 1971; Grosse-Brockhoff et al., 1973; Larbig et al., 1972; Rietbrock u. Abshagen, 1973; Rietbrock et al., 1977; Smith u. Haber, 1970). Dies wird in nahezu allen klinischen Untersuchungen bestätigt.

Unter den Patienten mit Intoxikationssymptomen ist der Anteil derer mit eingeschränkter Nierenfunktion besonders hoch; desgleichen weisen besonders viele Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Intoxikationssymptome auf.

Aus theoretischen Erwägungen wäre es sinnvoll, sich bei der Digoxin-Dosierung nach der Digoxin-Clearance zu richten (Bertler et al., 1975). Das ist aber ein für die klinische Praxis reichlich aufwendiges Verfahren und kann zudem nicht zur Einschätzung der Sättigungsdosis herangezogen werden. Da die Digoxin-Clearance eine enge Beziehung zur Kreatinin-Clearance aufweist (Falch u. Teien, 1973; Bertler et al., 1975; Cockcroft et al., 1976), gilt letztere als ausreichend genauer Parameter für die Digoxin-Clearance. Digoxin wird glomerulär filtriert und zu einem kleinen Teil, wahrscheinlich am distalen Tubulus, sezerniert (Steiness, 1973). Da die GFR und folglich die Kreatinin-Clearance ebenso wie der effektive renale Plasmastrom deutlich altersabhängig sind, dürfte die beschriebene Altersabhängigkeit der Plasmaglykosidkonzentration zum größten Teil auf den Einfluß der Nierenfunktion zurückzuführen sein.

4.2.2. Der Einfluß des Alters

Es ist bekannt, daß ältere Patienten unter Digoxin-Dosen, die von jüngeren gut toleriert werden, Intoxikationssymptome entwickeln können. Unklar ist, ob dies nur auf eine veränderte Dosis-Konzentrationsbeziehung, vor allem als Folge der im Alter eingeschränkten Nierenfunktion, zurückzuführen ist oder ob auch eine veränderte Dosis-Wirkungsbeziehung im Sinne einer erhöhten Sensibilität des alten Myokards eine Rolle spielt.

Bei Evered u. Chapman (1971) lag das Durchschnittsalter der Patienten mit Digitalisintoxikation signifikant höher als bei nicht intoxikierten Patienten. Nach Smith et al. (1969 u. 1973) ist es jedoch fraglich, ob das Alter an sich die Dosis-Konzentrations-Beziehung beeinflußt bzw. die Empfindlichkeit des Myokards für Digoxin erhöht. Patienten mit Intoxikationserscheinungen ohne Niereninsuffizienz waren in einer Untersuchung von Grosse-Brockhoff et al. (1973) älter als 72 Jahre. Ob sich im Alter der Einfluß der glomerulären Filtration oder des effektiven renalen Plasmastromes stärker bemerkbar macht, wurde bis heute nicht untersucht. Larbig et al. (1972) fanden bei Patienten ohne grobe Einschränkung der Nierenfunktion keine statistisch zu sichernde Korrelation zwischen Plasmaglykosidkonzentration und Alter. Ewy et al. (1969) beschrieben bei älteren Patienten, die weder herz- noch niereninsuffizient waren, signifikant erhöhte Plasmaglykosidkonzentrationen. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe junger Probanden war bei diesen Patienten die Kreatinin-Clearance um mehr als 50 % herabgesetzt. Falch (1973) teilte die untersuchten Patienten (zum größten Teil Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) in solche über und solche unter 70 Jahre ein und fand - bei statistisch signifikanter Beziehung zwischen Alter und Plasmaglykosidkonzentration - signifikante Unterschiede in der Kreatinin-Clearance. Auch er hält die Nierenfunktion für den bei weitem wichtigsten Faktor in der Beziehung zwischen Alter und Plasmaglykosidkonzentration. Daß darüber hinaus eine gewisse Sensibilität des alten Myokards eine Rolle spielt, wird dadurch wahrscheinlich, daß junge, gesunde Patienten mit Digitalisintoxikation aus suizidaler Absicht wesentlich höhere Plasmakonzentrationen tolerieren (Somogyi et al., 1971). In der vorliegenden Untersuchung besteht deshalb bei Patienten mit normalem Serum-Kreatinin nur eine schwache Beziehung zwischen Plasmaglykosidkonzentration und Alter (s. Abb. 10), die Korrelation zwischen Alter und Kreatinin-Clearance ist mit einem Faktor von 0,74 erwartungsgemäß wesentlich höher.

4.2.3. Der Einfluß des Körpergewichts

Der Einfluß des Körpergewichts auf die Plasmaglykosidkonzentration bzw. die Konsequenzen für die Dosierung wurden verschiedentlich untersucht (Christiansen et al., 1973; Falch, 1973; Ewy et al., 1971; Larbig, 1973; Schneider u. Ruiz-Torres, 1977; Sheiner, 1974). Während Larbig (1973) einen deutlichen Einfluß des Körpergewichts beschreibt, findet Falch (1973) beim Vergleich von Patienten mit unterschiedlichem Körpergewicht, bzw. unterschiedlicher Körperoberfläche aber gleicher Kreatinin-Clearance, keine signifikante Korrelation.

Ewy et al. (1971) weisen auf die Bedeutung des "fettfreien Körpergewichts" hin, da Digoxin im Fettgewebe nur in sehr niedriger Konzentration zu finden ist (Rietbrock et al., 1977). In jüngster Zeit fanden Schneider u. Ruiz-Torres (1977) eine hochsignifikante Korrelation zwischen Plasmaglykosidkonzentration und Körpergewicht bei Nierengesunden, aus der sie auch Dosierungsrichtlinien ableiten.

Auch in unserer Untersuchung besteht eine signifikante Korrelation zwischen Plasmaglykosidkonzentration und Körpergewicht (Abb. 11). Der Korrelationskoeffizient liegt allerdings mit 0,36 wesentlich niedriger als bei Schneider u. Ruiz-Torres (1977). Der relativ hohe Anteil der Patienten mit subtherapeutischen Plasmakonzentrationen bei standardisierter Erhaltungstherapie könnte auf diesen Faktor zurückzuführen sein. Wir sind der Meinung, daß das Körpergewicht bei der Dosierung berücksichtigt werden sollte, halten jedoch eine ausschließliche Dosierung nach dem Körpergewicht für falsch.

4.3 Standardisierte und arbiträre Digitalisierung

Die Gefahr einer Digitalisintoxikation kann durch eine niedrigere und standardisierte Dosierung weitgehend vermieden werden. Vergleicht man den Verlauf der Plasmaglykosidkonzentrationen der arbiträr digitalisierten Patienten mit dem der standardisiert digitalisierten, so zeigt sich, daß die Konzentrationen der Patienten in der Erhaltungsphase mit 0,9 ng/ml bzw. 1,0 ng/ml im Mittel etwa gleich hoch liegen. Während der Sättigungsphase steigen die mittleren Konzentrationen bei

arbiträrer Digitalisierung bis 1,8 ng/ml an. Im Gegensatz dazu stabilisieren sich die Konzentrationen bei standardisierter Therapie bereits nach dem zweiten Tag bei der theoretisch zu fordernden steady-state-Konzentration von 0,9 ng/ml.

Die Angaben in der Literatur über die Intoxikationsrate in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration schwanken (Angaben z.B. bei Bertler et al., 1975; Chavaz et al., 1974; Christiansen et al., 1973; Evered u. Chapman, 1971; Haasis u. Larbig, 1976; Smith et al., 1969; Smith u. Haber, 1970).

Geiger (1976) errechnete aus verschiedenen Literaturangaben für den Bereich 1,5-2 ng/ml eine Intoxikationsrate von 16 %, für den Bereich 2-2,5 ng/ml eine Intoxikationsrate von 48 %, und über 3 ng/ml eine Intoxikationsrate von 93 %. Plasmaspiegel über 1,5 ng/ml können zur Erzielung eines therapeutischen Effekts bei Herzinsuffizienz nötig sein, bei prophylaktischer Digitalisierung stellen sie eine unnötige Gefährdung der Patienten dar.

Bei den untersuchten Patienten kann man davon ausgehen, daß die hohen Spiegel nach arbiträrer Digitalisierung weder erforderlich noch beabsichtigt waren. Die Überlegenheit der standardisierten Therapie ist besonders hoch anzusetzen, wenn zwischen Aufnahme und Operation nur wenige Tage liegen und die Patienten noch während der Sättigungsphase mit unter Umständen exzessiv hohen Plasmaglykosidkonzentrationen narkotisiert werden. Von 18 mit Digoxin arbiträr gesättigten Patienten, die nach dem 3. oder 4. Sättigungstag operiert wurden, lagen 4 (22 %) über 2 ng/ml; von 11 arbiträr gesättigten Patienten mit Plasmakonzentrationen über 2 ng/ml waren 9 nach dem 3. oder 4. Sättigungstag operiert worden.

Die Gefahr der Unterdigitalisierung ist demgegenüber gering. Es gibt zwar entsprechend der niedrigeren Dosierung bei standardisierter Therapie mehr Patienten im subtherapeutischen Bereich, aber der Anteil nimmt erwartungsgemäß vom 1. bis zum 3. Behandlungstag ab. Im übrigen gibt es für Digitalisglykoside keine Schwellendosis. Die Wirkung ist bei kleinen Dosen

gering und nimmt mit steigender Dosis bis hin zur Intoxikation zu. Während der Erhaltungsphase unterscheidet sich der Anteil der Patienten im subtherapeutischen Bereich nur gering (11,7 % gegenüber 8,7 % bei arbiträrer Digitalisierung).

Das Risiko ist insbesondere bei der prophylaktischen präoperativen Digitalisierung eher in Kauf zu nehmen als die Intoxikation. Vergleicht man die Ergebnisse mit der Untersuchung von Geiger (1976), dann fällt auf, daß an der gleichen Klinik die Sättigungsdosen inzwischen deutlich niedriger gewählt werden. Erhielten bei Geiger noch 41 % der Patienten 1,0 - 1,24 mg Digoxin bzw. 0,8 - 0,99 mg β -Acetyldigoxin/die p.o. (berechnet als Quotient aus Gesamtdosis während der Sättigungsphase und dauer der Sättigungsphase), so sind dies in der vorliegenden Untersuchung nur noch 12 % der arbiträr digitalisierten. Dagegen erhielten in der früheren Untersuchung nur 9 % Dosen von 0,5 - 0,74 mg Digoxin bzw. 0,4 - 0,59 mg β -Acetyldigoxin/die p.o., hier aber 33 %. Folgerichtig liegen 74 % der arbiträr digitalisierten Patienten gegenüber 64 % in der Studie von Geiger im optimalen Bereich (0,5 - 1,5 ng/ml); der Anteil der Patienten mit subtherapeutischen Konzentrationen fiel von 19 % auf 12,9 %.

Insgesamt wurden bei 25 Patienten (8,1 %) Plasmaglykosidkonzentrationen unter 0,5 ng/ml gemessen. Diese Patienten hatten im Mittel ein höheres Körpergewicht als der Durchschnitt aller Patienten (71,4 kg gegen 67,3 kg). Bei insgesamt 15 Patienten (4,5 %) wurden Konzentrationen über 2 ng/ml bestimmt. Von diesen waren 4 standardisiert und 11 arbiträr digitalisiert worden. Das durchschnittliche Gewicht dieser 15 Patienten lag mit 58 kg deutlich unter dem Durchschnittsgewicht aller Patienten, das Alter mit 74 Jahren deutlich über dem Durchschnitt aller Patienten. Bei 8 Patienten bestand eine absolute Indikation zur Digitalisierung, 8 waren prophylaktisch digitalisiert worden.

4.4. Vergleich zwischen Digoxin und β -Acetyldigoxin

In der Literatur findet man unterschiedliche Angaben über die enterale Resorption von β -Acetyldigoxin. Mit wenigen Ausnahmen (z.B. Dengler et al., 1973; Klepzig, 1969) wird eine bessere Resorption als bei Digoxin beschrieben. In früheren Untersuchungen wurden relative enterale Wirkungsäquivalente von 60 bis nahezu 100 % beschrieben (Übersicht bei Hermanutz et al., 1971). Untersuchungen jüngerer Datums zur biologischen Verfügbarkeit von β -Acetyldigoxin anhand von Konzentrationsbestimmungen im Plasma und der kumulativen Glykosidausscheidung im Urin (Flasch, 1975; Guggenmos, 1974; Marlow-Jost, 1977; Rietbrock, 1976) ergaben Werte zwischen 60 % und 85 %. Für Digoxin wurden entsprechende Bioverfügbarkeiten von 55 % bis 65 % angegeben (Flasch, 1975; Guggenmos, 1974; Huffman et al., 1974; Marlow-Jost, 1977; Rietbrock, 1976). Setzt man für β -Acetyldigoxin eine Bioverfügbarkeit von 75 % und für Digoxin eine Bioverfügbarkeit von 60 % voraus, so liegt die äquivalente β -Acetyldigoxindosis um 15 % niedriger als die des Digoxins. Für beide Präparate gelten praktisch keine unterschiedlichen Eliminationsbedingungen: Beim β -Acetyldigoxin erfolgt die Desacetylierung zu Digoxin so rasch und vollständig, daß innerhalb der ersten Stunden nach Applikation nur wenige Prozent der unveränderten Substanz in Stuhl und Urin nachgewiesen werden können; bei der Ratte lassen sich nur minimale Mengen von β -Acetyldigoxin im Pfortaderblut und schon zwei Stunden nach intraduodenaler Gabe von β -Acetyldigoxin fast ausschließlich Digoxin im Darmlumen nachweisen (Rietbrock et al., 1971; Rietbrock u. Abshagen, 1973). Eine orale Dosis von 0,2 mg bzw. 0,3 mg β -Acetyldigoxin/die führte demnach zu gleich hohen Plasmaspiegeln wie eine orale Dosis von 0,25 mg bzw. 0,375 mg Digoxin/die. Bei den theoretisch ebenfalls äquivalenten Dosen von 0,5 mg Digoxin bzw. 0,4 mg β -Acetyldigoxin/die p.o. lagen die Plasmakonzentrationen der mit β -Acetyldigoxin behandelten Patienten deutlich höher ($1,25 \pm 0,59$ ng/ml) als die mit Digoxin behandelten ($1,04 \pm 0,44$ ng/ml). Die mit Digoxin behandelten Patienten waren aber im Durchschnitt auch jünger (62 gegenüber 69 Jahre), schwerer (71 gegenüber 67 kg) und hatten eine bessere Kreatinin-Clearance (91 gegenüber 74 ml/min).

Beim Vergleich der Patienten unter standardisierter Erhaltungstherapie mit 0,375 mg Digoxin und 0,3 mg β -Acetyldigoxin/die p.o. fiel bei gleicher durchschnittlicher Plasmaglykosidkonzentration und Standardabweichung die größere Streuung der mit Digoxin behandelten auf. Insbesondere lagen mehr als viermal soviele Patienten im subtherapeutischen Bereich wie bei β -Acetyldigoxin (17,4 % gegen über 4 %). Bei diesen lag allerdings das Durchschnittsgewicht mit 78 kg deutlich über dem Durchschnittsgewicht der mit β -Acetyldigoxin behandelten (67,5 kg). Aber auch subtoxische Konzentrationen (1,5 - 2 ng/ml) wiesen dreimal mehr Patienten mit Digoxin als mit β -Acetyldigoxin auf. Mit Digoxin und β -Acetyldigoxin sind bei äquivalenter Dosierung gleiche Plasmaglykosidkonzentrationen zu erzielen. Die geringere Streuung der Plasmakonzentrationen und der höhere Anteil an Patienten im optimalen Konzentrationsbereich bei standardisierter Therapie mit β -Acetyldigoxin ist vermutlich durch Faktoren wie Gewicht, Alter und Nierenfunktion, aber auch durch die bessere enterale Resorption von β -Acetyldigoxin verursacht.

4.5. Die prophylaktische Digitalisierung

Aufgrund der eingangs erwähnten kardialen Belastung durch Anaesthesie, Operation und postoperative Phase ist die präoperative Digitalisierung herzinsuffizienter Patienten indiziert. Als Voraussetzung für eine prophylaktische Digitalisierung überhaupt sind die Ergebnisse von Braunwaldt et al. (1961) richtungsweisend. Dieser Arbeitsgruppe gelang der Nachweis, daß Digitalisglykoside die Kontraktilität (gemessen als Steigerung des Ventrikeldruckes $dp/dt \max.$) auch des gesunden Myokards steigert. Eine Erhöhung des kardialen Output war dagegen nur bei vorgeschädigtem Myokard mit erniedrigtem Output zu beobachten. Die Steigerung wurde um so deutlicher, je schlechter die Ausgangslage war. Gegen die prophylaktische Digitalisierung spricht jedoch vor allem die Eigenschaft der Digitalisglykoside, bei Überdosierung Arrhythmien hervorzurufen. Selzer u. Cohn (1970) halten die Sättigungs- und Erhaltungsdosis bei Patienten mit Sinusrhythmus und ohne Insuf-

fizienzzzeichen für schlechthin unkalkulierbar. Dies wird mit Faktoren, die den individuellen Bedarf und die individuelle Wirkung beeinflussen, wie einem (sehr seltenen) gesteigerten Metabolismus für Digitalisglykoside und einer gestörten gastrointestinalen Resorption, begründet. Die Folge davon sei, daß die Gefahr der Intoxikation unzulässig hoch sei oder aber durch die Verringerung der Dosis, wie sie von Befürwortern der prophylaktischen Digitalisierung empfohlen wird, eine Wirkung des Pharmakons bei den meisten Patienten verloren gehe. Durch die Möglichkeit, die Plasmakonzentration zu bestimmen, und aufgrund des dargestellten Zusammenhanges zwischen Dosis, Plasmakonzentration und Wirkung wird die Dosis kalkulierbar. Wie bereits erwähnt, gibt es für Digitalisglykoside keine Schwellendosis. Die untere, klinisch nachweisbare Wirkungsgrenze entspricht einer Plasmaglykosidkonzentration von 0,4 - 0,5 ng/ml (Augsberger, 1954; Weissler et al., 1972) und wird, wie die vorliegende Untersuchung bestätigt, bei den meisten Patienten erreicht, auch wenn die Dosis so niedrig ist, daß eine Überdigitalisierung unwahrscheinlich wird. List et al. (1973) konnten auch bei nicht voller Digitalisierung eine signifikante Verbesserung der Herzfunktion feststellen. Die Tatsache, daß Kaliumverarmung die Empfindlichkeit für Digitalisglykoside erhöht und daher auch bei niedrigen Dosen zu Intoxikationssymptomen führen kann, sollte kein Argument gegen die Digitalisierung, sondern für eine genaue Kontrolle der Serum-Elektrolyte sein. Selzer u. Cohn (1970) halten die akute intraoperative Injektion von Digitalisglykosiden unter EKG-Monitoring zur Beherrschung von Rhythmusstörungen für eine Alternative zur prophylaktischen präoperativen Digitalisierung. Selbst eine zu niedrige Vordigitalisierung hat hier jedoch große Vorteile, da ein therapeutischer Spiegel schon mit sehr kleinen Dosen schnell und ungefährlicher erreicht werden kann. Strophantin stellt aber auch hier keine Alternative dar.

Bei Versuchen an Katzen in Halothannarkose konnte Benthe (1972) zeigen, daß eine akute intravenöse Digitalisierung mit Acetyl-strophanthidin zu einer flüchtigeren Wirkung und einer

geringeren Steigerung der Kontraktilität führte als eine prophylaktische Digitalisierung. Auch das Auftreten von Rhythmusstörungen war bei ernstgenanntem Verfahren häufiger.

Die Anwendung von Katecholaminen zur Kompensation des kardio-depressiven Effekts der Narkotika als mögliche Alternative zur Digitalisierung ist insbesondere bei Narkosen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen ebenfalls problematisch. Diese sensibilisieren das Myokard für Katecholamine, und eine erhöhte Flimmerbereitschaft ist die Folge (Benthe et al., 1972). Andersen et al. (1975) untersuchten in einer prospektiven Studie die Frage, ob eine prophylaktische Digitalisierung die gesamte operative Letalität beeinflusst. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß die Operationsletalität zumindest nicht negativ beeinflusst wird. Allerdings wäre ein Einfluß von Digitalisglykosiden auf postoperative Haemorrhagien oder Carcinome, die u.a. als Todesursache angegeben werden, erstaunlich: eine solche Untersuchung sollte immer den Einfluß von Digitalisglykosiden auf die kardiale Letalität zum Gegenstand haben. Burman (1973) fand bei Patienten ohne kardiale Dekompensationszeichen, die sich Thorax- oder Herzchirurgischen Eingriffen unterzogen hatten, weniger, harmlosere und leichter behandelbare Arrhythmien, wenn die Patienten präoperativ digitalisiert worden waren. Die Letalität lag in dieser Studie für digitalisierte Patienten, die thorakotomiert wurden, signifikant niedriger als für nicht digitalisierte. Eine Intoxikation trat bei zwei Patienten auf, die akut postoperativ digitalisiert werden mußten, aber bei keinem der mit Digitalisglykosiden vorbehandelten Patienten.

Wir halten eine prophylaktische präoperative Digitalisierung bei der genannten Indikationsstellung (S. 7) und der beschriebenen niedrigen Dosierung für sinnvoll. Auch wenn das Alter an sich keine Indikation darstellt, stimmen wir Meyer (1970) zu, der die Digitalisierung von Patienten über 60 Jahren grundsätzlich empfiehlt, da ab der 7. Lebensdekade die Wahrscheinlichkeit einer koronaren Minderdurchblutung oder einer latenten Herzinsuffizienz deutlich ansteigt. Außerdem treten Rhythmusstörungen (insbesondere Vorhofflimmern) nach

chirurgischen Eingriffen jenseits dieser Altersgrenze häufiger auf (Meyer u. Effert, 1970).

4.6. Schlußfolgerungen

Präoperativ sollte nicht nur bei herzinsuffizienten Patienten, sondern prophylaktisch bei einer Reihe weiterer Indikationen (S. 7) eine ausreichende Digitalisierung gewährleistet sein. Die angegebene standardisierte Digitalisierung sollte in einigen Punkten modifiziert werden, um den Anteil der Patienten mit Plasmaglykosidkonzentrationen im optimalen Bereich weiter zu steigern. Dem Einfluß des Körpergewichts sollte dadurch Rechnung getragen werden, daß Patienten, die mehr als 80 kg wiegen 0,5 mg Digoxin bzw. 0,4 mg β -Acetyldigoxin/die p.o., Patienten, die weniger als 50 kg wiegen 0,25 mg Digoxin bzw. 0,2 mg β -Acetyldigoxin/die p.o. als Erhaltungsdosis erhalten. Bei Patienten über 75 Jahren empfiehlt sich aufgrund des Zusammenhanges zwischen Alter und Kreatinin-Clearance die Dosierung nach der Kreatinin-Clearance (Christiansen et al., 1973; Rietbrock et al., 1977). Patienten, die bereits nach einem oder zwei Tagen operiert werden müssen, sollten am ersten Tag 1 mg Digoxin bzw. 0,8 mg β -Acetyldigoxin in fraktionierten Dosen erhalten.

Obschon bei einer äquivalenten Dosierung mit Digoxin und β -Acetyldigoxin Plasmaspiegel in gleicher Höhe zu erzielen sind, ist der Anteil der Patienten im optimalen Konzentrationsbereich bei β -Acetyldigoxin größer und die Schwankungen der Plasmakonzentrationen kleiner. Deshalb sollte β -Acetyldigoxin der Vorzug vor Digoxin gegeben werden.

5. Zusammenfassung

Bei 333 zur Operation vorgesehenen Patienten wurde die Plasmaglykosidkonzentration präoperativ radioimmunologisch bestimmt. Die standardisierte Digitalisierung erfolgte mit Sättigungsdosen von 0,75 mg Digoxin (Lanicor^R) bzw. 0,6 mg β -Acetyldigoxin (Novodigal^R) über 2 Tage und ab dem 3. Tag mit Erhaltungsdosen von 0,375 mg bzw. 0,3 mg. Die arbiträre Digitalisierung wurde in der Regel mit höheren Sättigungsdosen und längeren Sättigungsphasen vorgenommen. Die mittleren Glykosidkonzentrationen lagen bei standardisierter Applikation von Digoxin und β -Acetyldigoxin in der Erhaltungsphase bei $0,96 \pm 0,66$ bzw. $0,91 \pm 0,45$ ng/ml. Bei arbiträrer Applikation von Digoxin stiegen die Konzentrationen von $1,27 \pm 0,59$ ng/ml am 2. Tag auf $1,81 \pm 0,86$ ng/ml am 4. Tag an. Die durchschnittliche Plasmaglykosidkonzentration in der Erhaltungsphase betrug $1,01 \pm 0,44$ ng/ml. Die bei arbiträrer Digitalisierung gemessenen gefährlich hohen Konzentrationen in der Sättigungsphase konnten durch die standardisierte Therapie weitgehend vermieden werden. Die Höhe der Plasmaglykosidkonzentration wurde vor allem durch die Dosis, die Nierenfunktion und das Körpergewicht beeinflusst. Der Einfluß des Alters war gering und wesentlich durch die Nierenfunktion bedingt.

Um den Anteil der Patienten mit Plasmakonzentrationen im optimalen Bereich weiter zu vergrößern, sollte das Dosierungsschema für Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg oder über 80 kg und solche, bei den aufgrund ihres Alters auch bei normalem Serum-Kreatinin eine Einschränkung der Nierenfunktion zu erwarten ist, differenziert angewendet werden. Patienten, die bereits nach einem oder zwei Tagen operiert werden müssen, können am ersten Sättigungstag 1 mg Digoxin bzw. 0,8 mg β -Acetyldigoxin in fraktionierten Dosen erhalten.

Durch eine im Vergleich zu Digoxin 15 % niedrigere Dosis von β -Acetyldigoxin ließen sich Plasmakonzentrationen in der gleichen Höhe erzielen. Da bei β -Acetyldigoxin die Schwankungen der Plasmaspiegel etwas geringer waren und dementsprechend mehr Patienten im optimalen Konzentrationsbereich lagen, sollte diesem Präparat der Vorzug gegeben werden.

6. Literatur-Verzeichnis

1. Andersen, M.; Christansen, C.; Eliassen, P.; Hoybye, G; Bank-Mikkelsen, O.:
Prophylactic digitalization of elderly patients submitted to operation.
Urgeskr. Laeger 137: 1826-8
2. Augsberger, A.:
Quantitatives zur Therapie mit Herzglykosiden.
II. Mitteilung. Kumulation und Abklingen der Wirkung.
Klin. Wschr. 32: 945-51 (1954)
3. Barr, I.; Smith, T.W.; Klein, M.D.; Hagemeijer, F.; Lown, B.:
Correlation of the electrophysiologic action of digoxin with serum digoxin concentration.
J. Pharmacol. exp. Ther. 180: 710-22 (1972)
4. Beller, G.A.; Smith, T.W.; Abelmann, W.H.; Haber, E.; Hood, W.B.jr.:
Digitalis intoxication.
N. Engl. J. Med 284: 989-97 (1971)
5. Beller, M.B.:
Digitalis and anesthesia.
Clinical anesthesia 10: 143-66 (1974)
6. Benthe, H.F.; Göthert, M.; v.Klinggräff, G.:
Zur negativ inotropen Wirkung von Inhalationsnarkotika und zur Kompensation dieses Effekts durch Herzglykoside.
7. Bertler, A.; Monti, M; Ohlim, P.; Redfors, A.:
Cardiac arrhythmias, electrolytes, and digoxin concentration in plasma and urine in patients treated with digoxin.
Acta med. scand. 197: 391-401 (1975)

8. Bertler, A.; Redfors, A.:
Plasma glycosid level in relation to digoxin toxicity.
Pharmacology and the future of man.
Proceedings 5th Int.Congr.Pharmacology 3:
98-111 (1972)
9. Binnion, P.F.:
Plasma and myocardial digoxin levels in dog and man.
Symposium on digitalis: 254-62
O. Storstein (ed.) Oslo (1973)
10. Burman, S.O.:
The preoperative prophylactic use of digitalis.
Bull. Soc. Int. Chir. 32: 75-87 (1973)
11. Butler, V.P.; Lindenbaum, J.:
Serum digitalis measurements in the assesment of digitalis resistance and sensivity.
Am. J. Med. 58: 460-69 (1975)
12. Braunwaldt, B.; Bloodwell, R.D.; Goldberg, L.I.;
Morrow, A.G.:
Studies in digitalis IV.
J. Clin. Invest. 40: 52-59 (1961)
13. Brøckner, J.; Christiansen, J.:
Evaluation of surgical patients for preoperative digitalisation.
Acta chir. scand. 129: 1-5 (1965)
14. Chamberlain, D.A.:
The ratio between myocardial and plasma levels of digoxin.
Symposium...., loc.cit.: 262-64

15. Chamberlain, D.A.; White, R.J.; Howard, M.R.; Smith, T.W.:
Plasma digoxin concentrations in patients with
atrial fibrillation.
Brit. Med. J. 3: 429-32 (1970)
16. Chavaz, A.; Balant, L.; Fabre, J.:
Digoxinémie et digitalisation.
Schweiz. Med. Wschr. 104: 65-74 (1974)
17. Cockcroft, D.W.; Gault, M.H.:
Prediction of creatinine clearance from serum
creatinine.
Nephron 16: 31-41 (1976)
18. Dengler, H.J.; Bodem, G.; Wirth, K.:
Pharmakokinetische Untersuchungen mit H^3 -Digoxin
und H^3 -Lanatosid beim Menschen.
Arzneim. Forsch. (Drug res.) 23: 64-74 (1973)
19. Deutsch, S.; Dalen, J.E.:
Indications for prophylactic digitalization.
Anesthesiology 30: 648-56 (1969)
20. Deutscher, R.N.; Harrison, D.C.; Goldmann, R.H.:
The relation between myocardial 3H -digoxin
concentration and its hemodynamic effects.
Amer. J. Cardiol. 29: 47-55 (1972)
21. Doherty, J.E.; Kane, J.K.:
Clinical pharmacology of digitalis glycosides.
Annu. Rev. Med. 26: 159-71 (1975)
22. Doherty, J.E.; Perkins, W.H.:
Tissue concentration and turnover of tritiated
digoxin in dogs.
Amer. J. Cardiol. 17: 47-52 (1966)

23. Evered, D.C.; Chapman, C.:
Plasma digoxin concentrations and digoxin toxicity
in hospital patients.
Brit. Heart J. 33: 540-45 (1971)
24. Ewy, G.A., Groves, B.M.; Ball, M.F.; Nimmo, L.;
Jackson, B.; Marcus, F.I.:
Digoxin metabolism in obesity.
Circulation 44: 810-14 (1971)
25. Ewy, G.A.; Kapadia, G.G.; Yao, L.; Lullin, M.; Marcus, F.I.:
Digoxin metabolism in the elderly.
Circulation 39: 449-53 (1969)
26. Falch, D.:
The influence of kidney function, body size and
age on plasma concentration and urinary excretion
of digoxin.
Acta med. scand. 194: 251-56 (1973)
27. Falch, D.; Teien, A.:
The influence of kidney function on the plasma
level and urinary excretion of digoxin.
Symposium....., loc.cit.: 183-89
28. Flasch, H.:
Die biologische Verfügbarkeit von β -Acetyldigoxin
und Digoxin.
Klin. Wschr. 53: 873-77 (1975)
29. Fogelman, A.M.; Finkelstein, S.; La Mont, J.T.; Rado, E.:
Fallibility of plasma-digoxin in differentiating
toxic from non-toxic patients.
Lancet 2: 727-29 (1971)
30. Geiger, H.J.:
Narkosevorbereitung mit Glykosiden.
Inaugural-Dissertation
Med. Fachbereiche der FU Berlin (1976)

31. Gibaldi, M.; Perrier, D.:
Pharmacokinetics.
Marcel Dekker, New York (1975)
32. Gillmann, H.:
Aspekte der Therapie mit Herzglykosiden.
Dtsch. Ärzteblatt 15: 1000-04 (1977)
33. Goldberg, A.H.; Maling, H.M.; Gaffney, T.E.:
The value of prophylactic digitalization in
halothane anesthesia.
Anesthesiology 23: 207 (1962)
34. Greef, K.:
Ergebnisse radioimmunchemischer Bestimmungen von
Digitoxin.
Digitalistherapie. Hrsg. H. Jahrmärker.
Berlin (1975) 55-59
35. Grosse-Brockhoff, F.; Hengels, K.-J.; Fritsch, W.P.;
Grabensee, B.; Hausamen, T.U.:
Serumdigoxinspiegel und Nierenfunktion.
Dtsch med. Wschr. 98: 1547-51 (1973)
36. Guggenmos, D.J.:
Biologische Verfügbarkeit ("bioavailability")
von Digoxin und Derivaten aus festen Zubereitungen.
Inaugural-Dissertation.
Med. Fachbereiche der FU Berlin (1974)
37. Haasis, R.; Larbig, D.:
Serumglykosidkonzentration, Serumkreatininspiegel
und elektrokardiographische Veränderungen bei
Digitalisüberdosierung.
Intensivmedizin 13: 96-99 (1976)

38. Hermanutz, D.; Hünnerbein, H.; Hilger, H.H.:
Klinische Untersuchungen zur Wirksamkeit und
enteralen Resorption von β -Acetyldigoxin.
Med. Welt 22: 141-49 (1971)
39. Howard, D.; Smith, C.L.; Steward, G.; Vadas, M.;
Tiller, D.J.; Hensley, W.J.; Richards, J.G.:
A prospective survey of the incidence of cardiac
intoxication with digitalis in patients being
admitted to hospital and correlation with serum
digoxin levels.
Aust. N.Z. J. Med. 3: 279-84 (1973)
40. Huffman, D.H.; Manion, C.V.; Azarnoff, D.L.:
Absorption of digoxin from different oral prepa-
rations in normal subjects during steady-state.
Clin. Pharmacol. Therap. 16: 310-17 (1974)
41. Iisalo, E.; Dahl, M.; Sundqvist, H.:
Serum digoxin in adults and children.
Int. J. Clin. Pharmacol. 7: 219-22 (1973)
42. Klepzig, H.:
Die Therapie mit Herzglykosiden.
Med. Klin. 65: 1533-35 (1969)
43. Kramer, W.G.; Lewis, R.P.; Cobb, T.C.; Forester, W.F. jr.;
Visconti, J.A.; Wanke, L.A.; Boxenbaum, H.G.; Reuning, R.H.:
Pharmacokinetics of digoxin: comparison of a
two- and a three-compartment model in man.
J. Pharmkin. Biopharm. 2 (4): 299-312 (1974)
44. Krebs, R.; Kersting, F.:
Zur Ursache der hämodynamischen Nebenwirkungen
einiger Narkotica.
Anaesthesist 21: 153-65 (1972)

45. Kuhlmann, J.; Rietbrock, N.; Schnieders, B.:
Tissue distribution of cardiac glycosides.
Internat. Symposium on Cardiac Glycosides.
Bonn, 1977 (im Druck)
46. Larbig, D.:
Neues zur Digitalistherapie.
Physikalische Medizin und Rehabilitation 14:
203-18 (1973)
47. Larbig, D.; Haasis, R.:
Radioimmunchemische Bestimmungen der Konzentration von Digoxin und Digoxin Derivaten.
Digitalistherapie..., loc.cit.: 62-75
48. Larbig, D.; Kochsiek, K.; Schrader, C.:
Klinische Aspekte der radioimmunchemischen Bestimmung der Serum-Digoxinkonzentration.
Dtsch. Med. Wschr. 97: 139-45 (1972)
49. List, W.F.; Rigler, B.; Kraft-Kinz, J.:
Verbesserung der Myokardfunktion von chirurgischen Alterspatienten durch Einzeldosen von β -Methyldigoxin.
Med. Klin. 68: 1082-86 (1973)
50. Marcus, F.:
Digitalis pharmacokinetics and metabolism.
Am. J. Med. 58: 452-59 (1975)
51. Marlow-Jost, I.:
Biologische Verfügbarkeit von Digoxin und β -Acetyldigoxin aus Mono- und Kombinationspräparaten.
Inaugural-Dissertation.
Med. Fachbereiche der FU Berlin (1977)

52. Meyer, J.:

Zur Frage der Digitalisierung vor, während und nach Operationen.

Anaesthesist 19: 365-68 (1970)

53. Meyer, J.; Effert, S.:

Digitalisglykoside im chirurgisch anaesthesiologischen Rahmen.

Langenbecks Arch. Chir. 327: 927-29 (1970)

54. Noble, R.J.; Rothbaum, D.A.; Watanabe, A.M.; Besch, H.R.;
Fisch, C.:

Limitations of serum digitalis levels.

Cardiovascular Clinics 6 (1): 299-311 (1974)

55. Redfors, A.:

Plasma digoxin concentration- its relation to digoxin dosage and clinical effects in patients with atrial fibrillation.

Brit. Heart J. 34: 383-91 (1972)

56. Rietbrock, N.:

Therapeutische Gleichwertigkeit und Ungleichwertigkeit chemisch identischer Stoffe.

Arzneim. Forsch. (Drug res.) 26: 135-46 (1976)

57. Rietbrock, N.; Abshagen, U.:

Stoffwechsel und Pharmakokinetik der Lanataglykoside beim Menschen.

Dtsch. Med. Wschr. 98: 117-22 (1973)

58. Rietbrock, N.; Abshagen, U.; v.Bergmann, K.; Kewitz, H.:

Kinetics of digoxin and its 4'''-acetyl and methyl derivatives in the rat.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 274: 171-81 (1972)

59. Rietbrock, N.; Kuhlmann, J.; Vöhringer, H.F.:
Pharmakokinetik von Herzglykosiden und klinische
Konsequenzen.
Fortschritte der Medizin 95: 909-15, 951-54 (1977)
60. Schneider, J.; Ruiz-Torres, A.:
Bedeutung des Körpergewichts für die Therapie
mit Digoxin und Digoxinderivaten.
Dtsch. Med. Wschr. 102: 116-18 (1977)
61. Selzer, A.; Cohn, K.:
Some thoughts concerning the prophylactic
use of digitalis.
Amer. J. Cardiol. 26: 214-16 (1970)
62. Shapiro, W.; Narahara, K.; Taubert, K.:
Relationship of plasma digitoxin and digoxin
to cardiac response following intravenous
digitalization in man.
Circulation 42: 1065-72 (1970)
63. Sheiner, L.B.:
The use of serum concentrations of digitalis for
quantitative therapeutic decisions.
Cardiovascular Clinics 6 (1): 141-51 (1974)
64. Shimosato, S.; Esten, B.:
Performance of digitalized heart during halo-
thane anesthesia.
Anesthesiology 24: 41 (1963)
65. Smith, T.W.:
Digitalis toxicity: epidemiology and clinical
use of serum concentration measurements.
Am. J. Med. 58: 470-76 (1975)

66. Smith, T.W.; Butler, V.P.; Haber, E.:
Determination of therapeutic and toxic serum
digoxin concentrations by radioimmunoassay.
N. Engl. J. Med. 281: 1212-16 (1969)
67. Smith, T.W.; Haber, E.:
Digoxin intoxication: the relationship of
clinical presentation to serum digoxin con-
centration.
J. Clin. Invest. 49: 2377-86 (1970)
68. Smith, T.W.; Haber, E.:
Clinical value of the radioimmunoassay of
the digitalis glycosides.
Pharmacol. Rev. 25: 219-28 (1973)
69. Somogyi, G.; Káldor, A.; Jankovics, A.:
Plasma concentration of cardiac glycosides
in digitalis intoxication.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 4: 158-61 (1972)
70. Steiness, E.:
Renal excretion of digoxin.
Symposium..., loc.cit.: 178
71. Strobach, H.; Greef, K.; Horster, F.A.; Wildmeister, W.:
Radioimmunoassay for the determination of
the serum digoxin level after application
of digoxin and digoxin derivatives in man.
Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol 274
Suppl R 113 (1972)
72. Videbaeck, J.; Brock, A.:
The relationship between myocardial content
of digoxin and increase in myocardial contracti-
lity.
Arch. pharmacol. et toxicol. 35: 212-22 (1974)

73. Weissler, A.M.; Lewis, R.P.; Leighton, R.F.; Bush, C.A.:
Comparative responses to the digitalis gly-
cosides in man. Basic and clinical pharma-
cology of digitalis, 260;
Marks, BH ed., Springfield Ill./USA (1972)

Lebenslauf

1.2.1947 Geboren als Sohn des Chemikers Dr. Otto-Bernd Claren und seiner Ehefrau Annemarie geb. Poppelbaum, in Mannheim.

1966 Reifeprüfung am Karl-Friedrich-Gymnasium in Mannheim.

SS 1966 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Heidelberg.

WS 69/70 Fortsetzung des Studiums an der FU Berlin.

1972 Staatsexamen an der FU Berlin.

bis 31.5.1973 Medizinalassistent.

13.6.1973 Approbation.

1973-1974 Assistenzarzt an der Anaesthesie-Abteilung des Städt. Krankenhauses Berlin Wilmersdorf.

Seit 1.7.1974 Wiss. Assistent am Institut für Anaesthesiologie im Klinikum Steglitz der FU Berlin.

Herrn Prof. Rietbrock und Herrn Prof. Henneberg danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung der Arbeit. Frau Hess aus dem Institut für Klinische Pharmakologie und Frau Zimmerling aus der Abteilung für Wissenschaftliche Graphik des Klinikum Steglitz danke ich für ihre technische Hilfe.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich Herrn Prof. Rietbrock und Herrn Dr. Keller für ihre kritischen Hinweise.

